



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL INFARTO CEREBRAL SEGÚN EL SEXO

JÉSSICA FERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ

Madrid, 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL INFARTO CEREBRAL SEGÚN EL SEXO

Tesis presentada por Jéssica Fernández Domínguez para la
obtención del título de doctor

Directores: Dra. Patricia Martínez Sánchez.

Prof. Exuperio Díez Tejedor.

Madrid, 2014

*"Dímelo y lo olvido,
Enséñame y lo recuerdo,
Involúcrame y lo aprendo"*
Benjamin Franklin

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido a que hoy esté presentando esta Tesis Doctoral, si bien este apartado se alargaría inevitablemente si tengo que enumerar una por una a cada una de ellas, por lo que espero compensar las ausencias con agradecimientos en persona.

Quisiera agradecer al Profesor Exuperio Díez Tejedor sus enseñanzas en los primeros años de mi aprendizaje neurológico y especialmente, por ayudarme a profundizar mis conocimientos en la enfermedad cerebrovascular.

A la Dra. Patricia Martínez, que para mí siempre será mi residente mayor, por su entusiasmo en emprender caminos nuevos de estudio, su gran capacidad de trabajo, su generosidad en la enseñanza, las horas que me ha dedicado para perfeccionar mis conocimientos neurológicos y estadísticos, y porque sin su ayuda, esta Tesis se habría quedado en proyecto inconcluso.

A todos los médicos que me acompañaron en mis primeros pasos como médico, a todos los adjuntos de neurología del Hospital Universitario La Paz y muy especialmente a todos mis "R" mayores y pequeños (y por supuesto a mi querida "coR" Laura) a quienes en mayor o menor medida considero amigos y con los que pude formar una especie de "familia" neurológica cuando el camino se hacía duro y la familia real estaba lejos. Gracias por haber compartido mis "triumfos" y decepciones, especialmente en aquellas duras guardias y días en la planta de Neurología. De todos vosotros he aprendido muchísimo tanto a nivel profesional, como sobre todo, humano.

Imprescindible mencionar a mi familia: mis padres y hermano, pero sobre todo destacar a mi madre Nesty, cuyo lema es que "siempre hay que hacer las cosas lo mejor posible", por haberme ayudado y empujado a hacer todo aquello que incluso yo misma no creía que sería posible hacer, faltarían hojas para mostrar mi agradecimiento. ¡Esta tesis va por ti, mamá!. A mi hermano Iván por su asesoría informática y por su apoyo en estos años de vida. Por supuesto también a mi "nueva familia": a Pablo por su ayuda, a Henar por alegrarme todos los días con sus risas y también a Emma, la última gran incorporación a nuestra pequeña familia.

Y por supuesto, a todos mis amigos de siempre, a los que están, a los que faltan y a los que sin duda llegarán, y a todos los compañeros de trabajo con los que he podido seguir aprendiendo y valorando la neurología desde nuevos prismas.

Hay mucho de todos vosotros en este trabajo, al igual que en mí.

INDICE

Abreviaturas:	11
Resumen	14
Conclusiones	18
Introducción	20
1. EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO Y SUS FACTORES DE RIESGO: DIFERENCIAS ENTRE SEXOS	22
1.1 Incidencia, mortalidad y prevalencia del infarto cerebral	23
1.2. Subtipos de infarto cerebral según su etiología y localización	24
1.3. Diferencias en la distribución de los factores de riesgo vascular en función del sexo.	26
2. INFARTO CEREBRAL SEGÚN EL SEXO: BASES BIOLÓGICAS.	29
2.1 Factores hormonales y edad: estudios en humanos y animales de experimentación	31
2.2 Factores no hormonales: estudios de muerte celular en animales de experimentación.	33
3. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL ICTUS ISQUÉMICO: DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DEL SEXO.	34
4. DIFERENCIAS DE SEXO EN EL MANEJO DEL INFARTO CEREBRAL.....	34
4.1. Diferencias en el manejo del ictus isquémico en la fase aguda.....	34
4.2. Tratamiento en la fase aguda del infarto cerebral: terapias de reperfusión....	36
5. PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL INFARTO CEREBRAL: DIFERENCIAS ENTRE SEXOS.....	37
6. EVOLUCIÓN DEL INFARTO CEREBRAL SEGÚN EL SEXO.	38
7. SISTEMATIZACIÓN DE LA ATENCIÓN DEL ICTUS AGUDO MEDIANTE VÍAS CLÍNICAS.....	40
Planteamiento, hipótesis y objetivos	42
Pacientes y métodos	47
1.1 Población.....	49
1.2 Cronograma de estudio:	49
1.3 Criterios de inclusión.....	50

1.4 Criterios de exclusión	50
2. VARIABLES DE ESTUDIO	51
2.1. Datos demográficos, factores de riesgo vascular y comorbilidades	51
2.2 Pruebas realizadas durante el ingreso:	53
2.3 Subtipo etiológico de ictus isquémico:	53
2.4 Tratamientos previos:	54
2.5 Tratamientos recibidos en fase aguda del infarto cerebral:.....	55
2.6 Gravedad del ictus:.....	55
2.7 Estancia hospitalaria, complicaciones, mortalidad, evolución clínica a los 15 días y destino al alta	56
2.8 Aplicación de una vía clínica (VC):	57
3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	57
4. ANÁLISIS DE LOS DATOS	58
5. ASPECTOS ÉTICOS	59
Resultados	62
1. OBJETIVO 1: INFLUENCIA DEL SEXO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL INFARTO CEREBRAL	64
1.1 Estudio descriptivo general.	64
1.1.1 Datos demográficos, factores de riesgo vascular, comorbilidades, tratamientos previos, pruebas diagnósticas realizadas y tratamiento en fase aguda.	64
1.1.2 Subtipo etiológico de ictus y clasificación topográfica.	66
1.1.3. Gravedad y evolución del infarto cerebral.	68
1.2. Análisis de los factores asociados a peor evolución del IC	70
1.2.1. Factores asociados a evolución desfavorable: análisis de subgrupos.	72
1.3. Estudio del infarto cerebral en los ≤ 50 años.	74
1.3.1 Datos demográficos, factores de riesgo vascular, comorbilidades, tratamientos previos, pruebas diagnósticas y tratamiento en fase aguda en los pacientes ≤ 50 años	74
1.3.2 Subtipo etiológico de ictus y clasificación topográfica.	75
1.3.3 Gravedad y evolución del infarto cerebral.	77
1.3.4. Análisis multivariante de la evolución clínica del infarto cerebral a los 15 días o alta hospitalaria en pacientes con infarto cerebral ≤ 50 años.	81

2. OBJETIVO 2: EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS Y LOS CUIDADOS APLICADOS EN LA FASE AGUDA DEL INFARTO CEREBRAL SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES, EN FUNCIÓN DEL SEXO.	83
2.1. IMPACTO DE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO INTRAVENOSO	83
2.1.1. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO EN EL INFARTO CEREBRAL: ANÁLISIS DE PROPENSIÓN.....	85
2.1.2. ANÁLISIS DE PROPENSIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO: DIFERENCIAS ENTRE MUJERES Y HOMBRES.	90
2.1.3. ANÁLISIS DE PROPENSIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO: FACTORES ASOCIADOS A EVOLUCIÓN DESFAVORABLE.	95
2.2. IMPACTO DE LA IMPLANTACION DE UNA VÍA CLÍNICA DE ATENCIÓN AL PACIENTE CON ICTUS AGUDO.	98
2.2.1. EFECTO DE LA VÍA CLÍNICA DE ICTUS AGUDO SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL ICTUS, SEGÚN EL SEXO.....	98
2.2.2. EVALUACIÓN DEL EFECTO COMBINADO DE LA IMPLANTACIÓN DE LA VÍA CLÍNICA Y DE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO: ANÁLISIS DE SUBGRUPOS.....	105
Discusión	109
1.1. Objetivo 1: Influencia del sexo femenino en la evolución clínica del infarto cerebral, en términos de ERm a los 15 días o alta, por grupos de edad.....	113
1.2 Objetivo 2: Efecto de los tratamientos y los cuidados aplicados en la fase aguda del infarto cerebral sobre la evolución de los pacientes, en términos de ERm al alta, en función del sexo.....	119
Conclusiones	131
Bibliografía.....	135
Producción científica	155
Anexos	159

ABREVIATURAS:

AAS: Ácido Acetilsalicílico

AIT: Accidente isquémico transitorio.

ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

BB: Betabloqueantes

Ca: Calcio

CI: Cardiopatía isquémica

C. Neurológicas: Complicaciones neurológicas.

C. Sistémicas: Complicaciones sistémicas

DE: Desviación estándar

DES: Diferencia estadísticamente significativa

DL: Dislipemia.

DM: Diabetes Mellitus

EC: Escala Canadiense

ECG: Electrocardiograma

ETT: Ecocardiograma transtorácico

ERm: Escala de Rankin modificada

FA: Fibrilación Auricular

FRV: Factor de riesgo vascular

GEECV: Grupo español de estudio de enfermedades cerebrovasculares

Hosp: Hospital

H: Hospital

HTA: Hipertensión arterial.

HULP: Hospital Universitario La Paz

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Infarto cerebral

IECA: Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina

iv: Intravenoso

LACI: Lacunar Infarct

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

NS: no significativo

NVC: No vía clínica (previo a la implantación de la vía clínica)

OCSF: Oxford Community Stroke Project

PACI: Partial Anterior Circulation Infarct

POCI: Posterior Circulation Infarct

RIC: Rango intercuartílico

RM: Resonancia magnética

rTPA: Activador tisular del plasminógeno recombinante

SEN: Sociedad española de neurología

TA: Tensión arterial

TACI: Total Anterior Circulation Infarct

TC: Tomografía computerizada

TSA: Troncos supraaórticos.

UI: Unidad de Ictus

UTC: ultrasonografía transcraneal.

UTSA: ultrasonografía de troncos supraaórticos.

VC: Vía clínica

RESUMEN

Antecedentes

El ictus representa la tercera causa de muerte en el mundo occidental, la primera causa de discapacidad en las personas adultas y la segunda causa de demencia. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística de 2011, el ictus es la segunda causa de muerte (28.855 casos en ambos sexos) y la primera causa de muerte en la mujer (16.703 casos). Además, ocupa el segundo lugar en cuanto a carga de enfermedad en Europa y representa el 6,8% de los años de vida ajustados a discapacidad.

Se considera que el ictus tiene un efecto especialmente devastador en la mujer, por lo que se está convirtiendo en un problema de salud pública de primer orden en el sexo femenino. Estudios previos muestran que la mujer presenta peor recuperación tras un infarto cerebral (IC) y se ha sugerido que es debido a la mayor edad de las mujeres en el momento del ictus y a la mayor frecuencia de IC cardioembólicos en éstas, por lo que tienen mayor gravedad. Sin embargo algunos estudios apuntan a que es debido a un efecto específico del sexo femenino, si bien existen pocos estudios con tamaños muestrales grandes que analicen en profundidad esta cuestión.

Por otra parte, un análisis conjunto de los ensayos clínicos NINDS, ATLANTIS y ECASS ha demostrado que las mujeres con IC tienen un beneficio neto más marcado que en el caso de los hombres con el tratamiento con fibrinólisis intravenosa (IV). Sin embargo, no existen estudios que hayan confirmado estos datos en la práctica clínica habitual.

Nuestro grupo ha demostrado que la implantación de una vía clínica (VC) para el manejo del IC se asocia con una reducción de las complicaciones intrahospitalarias, sobre todo de las infecciones respiratorias. Sin embargo, se desconoce si esta estandarización de los cuidados del ictus agudo podría beneficiar también de forma clara a las mujeres respecto a los hombres, reduciendo la habitual diferencia de evolución que favorece a los hombres.

Hipótesis y objetivos

Basándonos en estos datos, la hipótesis de la presente tesis doctoral es que el sexo femenino podría condicionar una peor evolución a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurra primero) tras un IC, independientemente de la edad y de la gravedad inicial. Además, la sistematización y mejora de los cuidados del IC podría beneficiar claramente a las mujeres de forma que redujera dicho efecto relacionado con el sexo sobre la evolución.

Para demostrar esta hipótesis, nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Investigar la influencia del sexo en la evolución del infarto cerebral, en términos de ERm (considerando evolución desfavorable si $ERm > 2$) a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurra primero), en toda la muestra y en el grupo de pacientes ≤ 50 años.
2. Analizar el efecto, en función del sexo, de los tratamientos y los cuidados aplicados en la fase aguda del infarto cerebral sobre su evolución, en términos de ERm (considerando evolución desfavorable si $ERm > 2$) a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurra primero):
 - 2.1 Evaluando el impacto de la aplicación del tratamiento fibrinolítico IV.
 - 2.2 Estudiando el efecto de la implantación de una vía clínica de atención al paciente con ictus agudo.

Pacientes y métodos

Estudio observacional transversal y retrospectivo con inclusión de pacientes consecutivos con IC que ingresaron en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario La Paz entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2010. Se analizaron datos demográficos, factores de riesgo vascular y comorbilidades, tratamientos previos, subtipo etiológico de IC, tratamientos recibidos en fase aguda, pruebas realizadas durante el ingreso, gravedad al ingreso, días de estancia, tratamientos al alta, destino y evolución a los 15 días o al alta hospitalaria (lo que ocurriera primero) medida según la escala de Rankin modificada (ERm) (evolución desfavorable si $ERm > 2$), comparando dichos datos entre ambos sexos.

El análisis de datos comenzó con un estudio descriptivo de todas las variables descritas arriba comparando ambos sexos. Para el objetivo 1 se realizó un análisis de regresión logística para identificar si el sexo se asociaba de manera independiente a una peor evolución del IC, tanto en toda la muestra como en subgrupos de pacientes. Para el objetivo 2.1 se analizó el efecto de la fibrinólisis IV en la evolución del IC por sexo a través de un análisis de propensión, pareando cada paciente tratado con cinco pacientes no tratados. En el conjunto de datos pareados definitivo se llevó a cabo un nuevo análisis multivariante para analizar el efecto del sexo femenino sobre la evolución del IC a los 15 días o alta hospitalaria. Para el objetivo 2.2, se analizó si la relación entre el sexo y la evolución del IC se había visto modificada por la implantación de la VC de ictus. Para ello se realizó un estudio antes-después, comparando los pacientes con IC atendidos durante cuatro años antes (2003-2006) y cuatro años después (2007-2010) de la implantación de la VC. Además, se analizó el efecto conjunto de la VC y el tratamiento con fibrinólisis IV, realizando un análisis de cinco subgrupos: 1) no VC y no fibrinólisis IV; 2) no VC pero si fibrinólisis IV; 3) VC sin fibrinólisis IV y 4) VC y fibrinólisis IV. En cada subgrupo se realizó un modelo de regresión logística para analizar el efecto del sexo sobre la evolución a los 15 días o alta hospitalaria, ajustado por los posibles factores de confusión. Los resultados se presentan con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 3597 pacientes con IC, 2075 (57,7%) hombres y 1522 (42,3%) mujeres. Las mujeres tuvieron peor situación funcional previa que los hombres (ERm>0 21,9% vs. 18,7%), mayor edad (media [DE] 70,5 [13,1] vs. 67,7 [12,3] años) así como mayor frecuencia de hipertensión arterial, cardiopatía no isquémica, valvulopatía cardíaca y fibrilación auricular ($P<0,0001$). La gravedad del IC, medida por la Escala Canadiense de ictus (EC), fue mayor en las mujeres (mediana [RIC] 8 [4] vs. 8 [3], $P<0,0001$), así como el porcentaje de ictus grave ($EC\leq 6$) (34,1% vs. 24,2%, $P<0,0001$).

Las mujeres presentaron evolución desfavorable (ERm>2) a los 15 días o alta hospitalaria con mayor frecuencia que los hombres (42,9% vs. 31,6%, $P<0,0001$). El análisis multivariante mostró que el sexo femenino (OR 1,287; IC 95%: 1,060-1,564) se relacionó de forma independiente con peor evolución. En el subgrupo de pacientes ≤ 50 años el sexo femenino también se asoció de manera independiente a peor evolución a los 15 días o alta hospitalaria (OR 2,719; IC 95% 1,299-5,695).

Por otra parte, la muestra se dividió en tratados con fibrinólisis IV ($n = 330$) y no tratados ($n = 1650$), según la puntuación de propensión. Entre las mujeres hubo más proporción de pacientes con evolución desfavorable en el grupo no tratado que en el tratado (64,9% vs. 45,5%, $P < 0,0001$). Sin embargo, entre los hombres el porcentaje de pacientes con evolución desfavorable en los dos grupos fue similar (45,7% vs. 40,6%, $P = 0,207$). El análisis multivariante mostró que, en el grupo no tratado, el sexo femenino se asociaba a peor evolución a los 15 días o alta hospitalaria (OR 2,195; IC 95% 1,655-2,911), mientras que en grupo de fibrinólisis IV no se observó esta asociación.

Por último se dividió la muestra de pacientes según se hubieran atendido cuatro años antes (2003-2006) o cuatro después de la implantación de la VC (2007-2010). En el grupo pre-VC ($n=1048$) el sexo femenino se asoció de manera independiente a una evolución desfavorable a los 15 días o alta hospitalaria (OR 1,659; IC 95% 1,154-2,384) mientras que en el grupo VC ($n=1160$) no se observó esta asociación. El análisis de subgrupos según VC y fibrinólisis IV mostró que, en el grupo pre-VC y no tratado, el sexo femenino era un factor independiente de evolución desfavorable a los 15 días o alta hospitalaria (OR 1,654; IC 95% 1,133-2,415). Sin embargo, en los grupos en los que o bien se había administrado fibrinólisis IV o bien se había atendido a los pacientes según la VC de ictus, las mujeres no fueron un factor asociado a peor evolución del IC.

CONCLUSIONES

1. El sexo femenino es un factor asociado a peor evolución tras un IC, independientemente de la gravedad del ictus, del subtipo etiológico y de la edad. De hecho, es en el grupo de pacientes ≤ 50 años donde esta asociación entre mujer y peor evolución es más pronunciada.
2. La utilización de fibrinólisis IV en la fase aguda del IC probablemente aporta un beneficio más neto a la mujer ya que desaparece la habitual tendencia a una peor evolución en el sexo femenino, que se observa en el grupo no tratado.
3. La estandarización de los cuidados y del tratamiento del IC mediante una VC iguala la evolución en los dos sexos.

Corolario

El sexo femenino comporta una peor evolución en el IC pero la mejora de la atención de estos pacientes con ictus agudo mediante una adecuada estandarización de los cuidados y del tratamiento, incluida la fibrinólisis IV, tiende a igualar la evolución en los dos sexos.

Introducción

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO Y SUS FACTORES DE RIESGO: DIFERENCIAS ENTRE SEXOS

El ictus es una de las principales causas de muerte y dependencia en nuestro medio, lo que supone una gran carga social, sanitaria y económica. Representa la tercera causa de muerte en el mundo occidental, la primera causa de discapacidad en las personas adultas (1-3) y la segunda causa de demencia (1). Anualmente 15 millones de personas en el mundo sufren un ictus; de éstas, 5 millones mueren y otros 5 sufren una discapacidad permanente como consecuencia del mismo (4), lo que repercute de forma muy significativa en las familias y la sociedad (5-6). Además, ocupa el segundo lugar en cuanto a carga de enfermedad en Europa y representa el 6,8% de los años de vida ajustados a discapacidad (6). Si lo comparamos con otras enfermedades, el Alzheimer y otras demencias ocupan el quinto lugar (3%) y los accidentes de tráfico, el séptimo (2,5%) (2). En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística de 2011, el ictus es la segunda causa de muerte (28.855 casos en ambos sexos) y la primera causa de muerte en la mujer (16.703 casos) (7).

El infarto cerebral (IC) representa el 85% de todos los ictus (6,8), por lo que el estudio de éste, con el fin de mejorar su tratamiento y pronóstico, es de vital importancia en nuestra sociedad. En las últimas décadas numerosos análisis han demostrado que el impacto del IC es mayor en la mujer que en el hombre, siendo la primera causa de muerte en dicho sexo, y mostrando a su vez un peor pronóstico que en los hombres (6-8).

En esta Tesis Doctoral vamos a analizar las diferencias entre sexos en cuanto a la evolución clínica tras un IC. Además, estudiaremos si la organización de los cuidados del ictus así como la utilización del tratamiento fibrinolítico pueden modificar esta influencia del sexo femenino sobre el pronóstico del infarto cerebral.

1.1 Incidencia, mortalidad y prevalencia del infarto cerebral

Estudios epidemiológicos sobre la incidencia del ictus muestran resultados dispares: así, el estudio Framingham muestra una incidencia global de 5,35 ictus/1.000 habitantes/año (9). Otro estudio británico ha mostrado un descenso de su incidencia desde la década de los 60, señalado también la existencia de un gradiente norte-sur: de este modo, las comunidades localizadas más al norte como Escocia, presentaban una incidencia mayor a la encontrada en las poblaciones más al sur (10). Ésta asimetría geográfica ha sido encontrada en otras publicaciones: así se ha visto que tanto el sureste de los EEUU como el sureste de España presentaban también mayor mortalidad por ictus, hecho conocido como "el cinturón del ictus" (11-12). Se ha postulado que estas diferencias podrían estar en relación, entre otras causas, con factores socioeconómicos.

La incidencia de ictus en España varía entre 132 y 194/100.000 habitantes año (13-15), con una incidencia combinada para ictus y ataque isquémico transitorio (AIT) entorno a 200/100.000 habitantes/año (14-15). Además, dichos estudios describen una mayor incidencia entre los hombres (202/100.000 habitantes) frente a las mujeres (187/100.000 habitantes) (15). Sin embargo, atendiendo a los diferentes grupos de edad, se observa que las mujeres tienen mayor incidencia por encima de los 85 años, por lo que el análisis global de incidencia del ictus en mujeres podría estar infracalculada (16).

A nivel internacional existen varios registros poblacionales que también analizan la diferente incidencia del ictus entre sexos. Varios estudios realizados en Oxford, Suecia y Estados Unidos (Greater Cincinnati-Northern Kentucky stroke study) demuestran que para edades inferiores a 75 años la incidencia de ictus es menor en la mujer, aunque a partir de los 75 años aumenta considerablemente, llegando a superar en un 50% la incidencia de los hombres de la misma edad (17-18).

Por otra parte, las mujeres padecen su primer evento ictal más tardíamente que los hombres. Si para los hombres la edad del primer ictus se sitúa en torno a los 68,6 años, en las mujeres se retrasa hasta los 72,9 años (19). La explicación más plausible de estas diferencias probablemente radique en la longevidad de la mujer, lo que hace que la incidencia de ictus aumente conforme avanza la edad de la misma (20).

Existe también un diferente efecto del ictus en cuanto a mortalidad según el sexo y la edad. Las mujeres jóvenes (<45 años) presentan una mortalidad similar a sus coetáneos hombres, mientras que en la edad media de la vida (45-75 años) el sexo femenino tiene un papel protector presentando una menor mortalidad por ictus, hecho que se invierte en la población anciana (≥ 85 años) (16,19-20). Sin embargo, existen algunos datos contradictorios. Algunos estudios como el WHO MONICA Project (21) no encuentran diferencias en la mortalidad por sexo a los 28 días tras el ictus, mientras que otros estudios como el *International Stroke Trial* muestran una mortalidad del 11% a los 14 días en las mujeres frente al 8,7% en los hombres, diferencias que se incrementan a los 6 meses. Sin embargo, tras ajustar la mortalidad por diferentes factores de confusión (edad, gravedad de ictus y factores de riesgo vascular), se concluye que las mujeres presentaban una menor mortalidad a los 6 meses (odds ratio 0,90; 95% IC: 0,83-0,98) (22). Otros estudios apuntan a un efecto “protector” del sexo femenino, siendo la mortalidad por ictus menor en las mujeres respecto a los hombres, tanto a corto plazo como entre los más jóvenes (23).

Si atendemos a la prevalencia del ictus, existen también pocos datos que analicen diferencias entre mujeres y hombres. Aunque no se han encontrado grandes diferencias por sexo, algún estudio apunta a una menor prevalencia en mujeres jóvenes (<54 años), duplicándose la misma en éste sexo a partir de los 85 años (20).

1.2. Subtipos de infarto cerebral según su etiología y localización

El IC puede clasificarse según su localización o su etiología. La clasificación etiológica más utilizada en nuestro medio es la desarrollada por el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV-SEN) (24) (**Figura 1**):

- Infarto aterotrombótico: Aterosclerosis de arteria grande. Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los siguientes criterios:

1. Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diametro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de

gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.

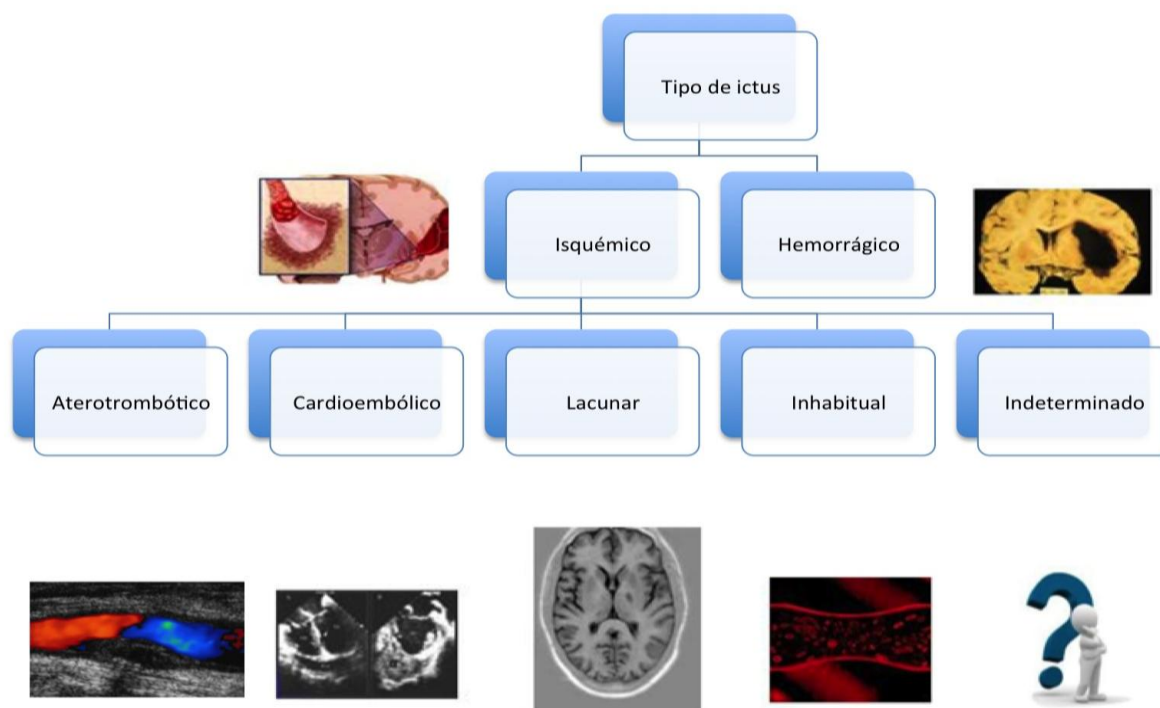
2. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor de 50 años, HTA, DM, tabaquismo o hipercolesterolemia.

- Infarto lacunar (o “de pequeño vaso”): Infarto de pequeño tamaño (<1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral. Habitualmente se traduce clínicamente en un síndrome lacunar en pacientes con antecedentes personales de HTA u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.

- Infarto cardioembólico: Infarto generalmente de tamaño medio o grande, topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, una cardiopatía embolígena: presencia de un trombo o un tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, FA, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio (<3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.

- Infarto de causa inhabitual: Suele estar ocasionado por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, etc.) o por una enfermedad sistémica (infección, neoplasia, etc.).

- Infarto de etiología indeterminada: incluye pacientes con dos o más posibles causas, aquéllos con causa desconocida tras una búsqueda exhaustiva o por estudio incompleto.

Figura 1. Clasificación etiológica del ictus

Por otra parte la *Oxfordshire Stroke Project Classification (OSPC)* (25) clasifica a los ictus atendiendo a la localización anatómica y a los síntomas clínico, así como la correlación con el pronóstico y el riesgo de recurrencias en los siguientes subtipos: TACI o *Total anterior circulation infarct* (Infarto completo de la circulación anterior); PACI o *Partial anterior circulation infarct* (Infarto parcial de la circulación anterior); LACI o *Lacunar infarct* (Infarto lacunar) y POCI o *Posterior circulation infarct* (Infarto del territorio posterior).

Si atendemos a la clasificación etiológica, las mujeres presentan una mayor incidencia de infartos cardioembólicos, si bien dicha diferencia estaría en relación a una mayor prevalencia de FA debida a la mayor edad de la mujer (26-28). Por su parte, los infartos aterotrombóticos predominan en los hombres. Si atendemos a la localización, el TACI es el tipo de infarto predominante en las mujeres, mientras que sufren con menos frecuencia, infartos POCI (28).

1.3. Diferencias en la distribución de los factores de riesgo vascular en función del sexo.

Como hemos visto anteriormente, existen diferentes tipos de ictus y, además, con diferente distribución de los factores de riesgo vascular (FRV) entre ellos (9). A

grandes rasgos podemos hablar de FRV clásicos (conocidos y estudiados desde hace años), dentro de los cuales distinguimos factores modificables y no modificables. Entre los modificables –en los que podemos incidir para reducir el riesgo de ictus– destacan la HTA, el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM), el estilo de vida y la hiperlipidemia (DL) entre otros. En cuanto a los no modificables– en los que no es posible realizar intervención preventiva alguna– destacan la edad, el sexo y la historia familiar (9-12). Los principales FRV se recogen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Principales factores de riesgo vascular (FRV)

FRV CLÁSICOS		NUEVOS FRV
No modificables	Modificables	
Edad Sexo Genética	- Consumo de tóxicos (tabaco, otras drogas de abuso)	Homocisteína Ácido úrico
	- Obesidad	
	- Síndrome metabólico	
	- Hipertension arterial	
	- Dislipemia	
	- Diabetes Mellitus	
	- Cardiopatías (isquémica/embolígena)	

Diversas publicaciones apuntan a una distribución diferente de los FRV en función del sexo, así como diferencias en ciertas características clínicas de los pacientes con infarto cerebral (20).

Por otra parte, la situación previa de discapacidad también es un factor que aumenta el riesgo de incidencia de ictus. Numerosos estudios han mostrado que las mujeres generalmente tienen una mayor discapacidad (medida mediante las escalas de Rankin modificada, Katz ADL y el índice de Barthel) previa al ictus que los hombres (29-30). Este hecho probablemente esté en relación con la mayor edad de las mujeres respecto a los hombres en el momento de presentación del ictus, lo que incrementa la llamada “fragilidad” de los pacientes. Además, debido a la mayor

esperanza de vida de las mujeres, éstas suelen residir solas o estar institucionalizadas previamente al ictus con mayor frecuencia que sus homólogos hombres (30-31).

Hemos visto que las mujeres suelen sufrir su primer ictus a una edad más avanzada que los hombres. Esta diferencia etaria se traduce también en una asimetría en cuanto a la distribución de los FRV en función del sexo. Así, las mujeres tienen una mayor incidencia de FA e HTA, mientras que los hombres existe una mayor frecuencia de tabaquismo, consumo de alcohol, CI y arteriopatía periférica (29-30,32).

Otros FRV como la diabetes o el síndrome metabólico (obesidad abdominal, DL, HTA e hiperglucemia) aunque implican un aumento del riesgo de eventos vasculares en ambos sexos, parecen tener un mayor efecto deletéreo en el sexo femenino (26,33-35). Así, la DM duplica el riesgo de ictus en hombres, mientras que lo hace aún más en mujeres (RR 2,5-6,5) (34), y el síndrome metabólico duplica el riesgo de padecer un ictus en mujeres, favoreciendo la aparición de arterioesclerosis antes que en los hombres con síndrome metabólico (35).

La existencia de migraña previa también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para ictus (36). Algunas publicaciones muestran que las mujeres con migraña tienen aún más riesgo de padecer un ictus isquémico que los hombres, especialmente en edades por debajo de los 45 años (36-38).

Por otra parte, la particularidad reproductiva de la mujer hace que algunos FRV sean exclusivos de ésta. Entre ellos destaca el uso de anticonceptivos orales, que triplican el riesgo de padecer un ictus isquémico, aunque el riesgo absoluto entre las mujeres que los toman es muy bajo (1/24.000 mujeres/año) (39-40). Además, en el embarazo existe un estado de hipercoagulabilidad que supone un aumento del riesgo de trombosis (41). No obstante, existe una baja incidencia de ictus durante el embarazo, incluso entre aquellas pacientes que habían presentado previamente un IC (42). Otras circunstancias particulares de la mujer embarazada predisponentes al ictus son la pre-eclampsia, la eclampsia, el embolismo del líquido amniótico, la angiopatía postparto, la hemorragia postparto o la infección postparto (43-45). La mayor probabilidad de IC se produce en el periodo del parto y el puerperio (44-47).

En cuanto a la genética, diferentes estudios muestran cierta predisposición a la agrupación familiar del ictus, y algunas publicaciones señalan que dicha agregación suele ser más frecuente en el sexo femenino: así existe una mayor incidencia de antecedentes familiares de ictus en las mujeres, especialmente en aquellas cuyas madres habían sufrido un ictus (48-49).

La distribución de los FRV en función del sexo se muestran en la **Tabla 2**.

2. INFARTO CEREBRAL SEGÚN EL SEXO: BASES BIOLÓGICAS.

Como hemos mencionado anteriormente, el IC tiene un efecto especialmente devastador en la mujer, por lo que se está convirtiendo en un problema de salud pública de primer orden en el sexo femenino (20). Sin embargo, en el cómputo global la tasa de mortalidad por ictus es mayor en hombres que en mujeres, al igual que la incidencia del ictus específica por edad.

Para explicar estas diferencias entre ambos sexos, se han sugerido factores hormonales aunque no parecen los únicos implicados ya que las diferencias se mantienen más allá de la menopausia, por lo que las hormonas sexuales no explican completamente los diferentes patrones de presentación del IC en mujeres y hombres (20,50).

Tabla 2. Principales factores de riesgo vascular en función del sexo:

MUJERES	HOMBRES
Mayor discapacidad previa	Cardiopatía isquémica
Fibrilación auricular	Arteriopatía periférica
Hipertensión arterial	Consumo de tóxicos (tabaco, alcohol)
Anticonceptivos orales	
Embarazo	
Factores genéticos	
Migrañas	
Mayor sensibilidad a diabetes mellitus y al síndrome metabólico	

En términos generales existe una tendencia “protectora” en el desarrollo del ictus en la mujer, pero cuando éste aparece tiene efectos devastadores, conduciendo a un mayor grado de discapacidad (29,31).

La importancia de ese efecto diferente del ictus en la mujer continuará creciendo en las próximas décadas ya que conforme la población va envejeciendo se producirá un mayor número de eventos en las mujeres. Debido a esta inminente “epidemia”, es necesario estudiar y conocer los factores biológicos que subyacen en esa aparente mayor vulnerabilidad de la mujer al efecto del ictus, con el fin de encontrar las herramientas terapéuticas más adecuadas y adaptadas según el sexo.

2.1 Factores hormonales y edad: estudios en humanos y animales de experimentación

El papel y mecanismos de acción de los esteroides gonadales femeninos en la isquemia cerebral han sido ampliamente estudiados. Así se sabe que el estradiol, potente estrógeno, promueve la vasodilatación endotelial y aumenta el flujo sanguíneo, mientras que la testosterona (hormona masculina) tiene los efectos contrarios (51-52). Estas diferencias hormonales contribuyen a que las mujeres premenopáusicas, en las que existe una importante acción estrogénica, tengan una mayor reactividad cerebrovascular respecto a los hombres de la misma edad y también respecto a las mujeres postmenopáusicas, en las que no existe dicho influjo estrogénico (53).

Como hemos visto anteriormente, existe una mayor incidencia de IC en hombres desde la infancia hasta la senectud (75 años), lo que implica una mayor sensibilidad del cerebro masculino a la isquemia cerebral. Esa mayor sensibilidad del cerebro “varón” se ha observado también en modelos animales. Un estudio en roedores que incluyó más de 200 ratas modificadas genéticamente para tener HTA mostró que las hemorragias y las lesiones vasculares se producían más tardíamente en las hembras, por mecanismos aún desconocidos (54).

Los andrógenos juegan un papel conocido en la vulnerabilidad del sexo masculino a la isquemia cerebral, aunque su mecanismo de acción es desconocido. De nuevo, existen diferencias entre los datos obtenidos en animales y en humanos. Así, estudios en animales que han analizado los niveles de andrógenos pre- y postisquemia, han observado que éstos pueden reducir (55) o exacerbar el daño cerebral producido por la isquemia (56). En los hombres, los andrógenos podrían jugar un papel protector tras un ictus, ya que se han recogido niveles sanguíneos de testosterona por debajo de lo normal en pacientes con un aumento del daño por isquemia y escasa recuperación funcional (57).

Además de la influencia hormonal, existen diferencias en el daño y muerte celular entre ambos sexos: estudios *in vitro* han mostrado que las neuronas hipocampales femeninas (XX) toleran mejor la privación de oxígeno y glucosa (58). Estudios *in vivo* en animales jóvenes corroboran estos resultados, mostrando que en secciones coronales cerebrales tomadas tras 24 horas de oclusión de la arteria cerebral media,

las hembras adultas jóvenes gonadalmente intactas tienen infartos cerebrales más pequeños que los machos y también que sus homólogas ooforectomizadas (59). Esta aparente protección del sexo femenino se ha atribuido al papel neuroprotector del estradiol, ya que la ooforectomía y los niveles bajos de estrógenos minimizan este efecto (60). Por otra parte, aquellas ratas ooforectomizadas que recibieron posteriormente terapia estrogénica sustitutiva, presentaron áreas de infarto similares a los ejemplares femeninos intactos (61). También es conocido el aumento de la producción estrogénica tras un daño cerebral por la regulación al alza de la enzima aromatasa, que convierte la testosterona en estrógenos- y que en el cerebro es sintetizada principalmente por neuronas y por una subpoblación de astrocitos (62).

No sólo los estrógenos, sino también la progesterona y su metabolito activo, la alopregnanolona, han sido estudiadas, mostrando efectos neuroprotectores y antiinflamatorios tras la isquemia cerebral por lo que son potenciales dianas para futuros estudios de cerebroprotección (63).

A pesar de que todos los datos que apuntan a un efecto protector de los estrógenos, los estudios humanos realizados hasta la actualidad -centrados en la prevención más que en el tratamiento agudo de la isquemia cerebral- no han demostrado que el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva reduzca el riesgo de padecer un evento cerebrovascular. Tampoco han reducido la mortalidad derivada de los mismos (64-65). Sin embargo, hasta la fecha no existen datos de su uso en la isquemia aguda.

Para explicar todos estos datos discordantes, se barajan varias teorías. Entre ellas se ha postulado la edad: los escasos estudios preclínicos sobre isquemia cerebral realizados en animales añosos han sido desarrollados fundamentalmente en machos y además, no han sido concluyentes (66- 68). En el sexo femenino, los modelos de isquemia cerebral han mostrado invariablemente un mayor daño cerebral en las hembras de mediana edad respecto a las jóvenes con función gonadal intacta (69). Otra hipótesis del mal resultado del uso de terapia hormonal sustitutiva en las mujeres es la introducción tardía de la misma, ya que ha sido empleada en fases avanzadas de la menopausia. En esta línea, un subanálisis del estudio de la Women's Health Initiative mostró que la administración de terapia estrogénica sustitutiva en aquellas pacientes con menos de 5 años de evolución de menopausia tenía un papel protector para la isquemia coronaria. Sin embargo, dichos beneficios no se corroboraron en el infarto cerebral (70). Finalmente, la exposición a los estrógenos

endógenos en las mujeres parece tener un efecto protector contra el infarto no cardioembólico, si bien también se ha postulado que una exposición muy temprana a los mismos puede suponer una desventaja (71).

2.2 Factores no hormonales: estudios de muerte celular en animales de experimentación.

La experimentación animal realizada en la última década ha revelado importantes hallazgos que establecen diferencias sexuales en la respuesta cerebral a la isquemia. El más revolucionario ha sido encontrar diferencias en los mecanismos de muerte celular según el sexo en modelos murinos de isquemia cerebral (72-73).

La ausencia de un adecuado aporte de oxígeno y nutrientes al cerebro conlleva una depleción energética, desencadenando una necrosis aguda y la formación del *core* del infarto (74). Además, en las áreas de penumbra isquémica se puede activar la muerte celular programada (apoptosis). Existen 2 vías para la muerte celular apoptótica que probablemente interaccionan a varios niveles (69): la vía intrínseca – dependiente de la activación de las caspasas, y la vía independiente de las caspasas, mediada por el factor inductor de la apoptosis. Si bien ambas vías no son totalmente diferentes, parece que la muerte celular dependiente de caspasas predomina en el sexo femenino y la vía independiente de caspasas en el masculino (72-74). Esto supone que los agentes cerebroprotectores diseñados para interferir con la vía dependiente de caspasas sólo resultan eficaces para el sexo femenino.

3. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL ICTUS ISQUÉMICO: DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DEL SEXO.

En cuanto al manejo previo al ictus del paciente, varios estudios han encontrado diferencias significativas en función del sexo en los tratamientos previos recibidos por el paciente, así como un funcionamiento diferente de los mismos según el sexo.

Si atendemos a los antiagregantes plaquetarios, algunos trabajos apuntan hacia una diferencia en el efecto de la función plaquetaria relacionada con las hormonas sexuales, de modo que la testosterona favorece la actividad plaquetaria mientras que los estrógenos la inhiben. Esto explicaría las diferencias en la farmacología de los salicilatos observada en función del sexo (75-77). Sin embargo, estas diferencias sexuales en la eficacia de la aspirina, sólo han sido documentadas en estudios de prevención primaria. De este modo, algunos autores señalan una cierta reducción del ictus (entorno al 24% de reducción de riesgo de ictus) entre las mujeres que tomaban aspirina de forma preventiva, mientras que en los hombres esa acción protectora sólo sería útil para la prevención primaria de infarto de miocardio (reducción de un 32% en el riesgo de CI tipo IAM). No obstante, estos datos se han obtenido de un número reducido de publicaciones que no clarifican suficientemente la actitud a tomar respecto a estos efectos (78).

En cuanto al uso de los anticoagulantes orales, algunos datos apuntan a que se utilizan en menor grado en las mujeres (20).

4. DIFERENCIAS DE SEXO EN EL MANEJO DEL INFARTO CEREBRAL

4.1. Diferencias en el manejo del ictus isquémico en la fase aguda

Aunque se ha estudiado la existencia de sesgos en el acceso a la atención especializada en función del sexo, tanto en la llegada al hospital como en la atención intrahospitalaria, no se han encontrado diferencias significativas (30,79-81). No obstante, algunos estudios muestran cierto retraso en la llegada al hospital desfavorable a las mujeres, lo que se ha relacionado con que éstas suelen vivir solas con más frecuencia, hecho que retrasaría el acceso a la obtención de ayuda (79, 81-82).

Una vez en el hospital, aunque los datos existentes son escasos, parece existir un cierto retraso en la atención especializada para el sexo femenino, traducido en un mayor tiempo puerta-tomografía computarizada (TC). Si bien estos retrasos no están bien documentados, parecen estar relacionados con diferencias en la sintomatología que presentan ambos sexos (83).

Por otra parte, se han estudiado las diferencias entre las técnicas diagnósticas realizadas en ambos sexos una vez que se encuentran en el servicio de Urgencias. Así, algunas publicaciones han detectado una menor utilización de las técnicas de neuroimagen, del dúplex carotídeo, del ecocardiograma (26-27,31) y del análisis de lípidos sanguíneos en las mujeres (82).

4.2. Tratamiento en la fase aguda del infarto cerebral: terapias de reperusión

El tratamiento específico del ictus isquémico está basado en la terapias de reperusión, como son la fibrinólisis intravenosa (IV) con rtPA, que se aplica dentro de la ventana de 4,5 horas y el tratamiento endovascular intervencionista (fibrinólisis intraarterial y /o trombectomía).

En condiciones ideales el rtPA (alteplasa) IV se aplicaría a todos los pacientes susceptibles independientemente del sexo del mismo. Sin embargo, biológicamente se han encontrado diferencias interesantes en cuanto a la respuesta al rtPA en la mujer. Así, diversas publicaciones señalan que su uso IV obtiene mejores efectos que en los hombres, desapareciendo dichas diferencias cuando la aplicación se realiza vía intraarterial (IA) (84-86). Esto podría explicarse por las diferencias existentes en la unidad neurovascular en función del sexo, que aún no son bien conocidas.

A pesar de estos resultados favorables de la fibrinólisis para las mujeres, resulta sorprendente que varios estudios hayan constatado una menor aplicación del rtPA IV en el sexo femenino (87-88), si bien estas diferencias parecen estar desapareciendo gracias, en gran parte, a la elaboración de guías de estandarización del tratamiento de ictus que han ido reduciendo estos sesgos (89-91). La explicación a ese menor uso del rtPA en mujeres podría estar en relación con una sintomatología del ictus, menos evidente en ellas, lo que implica un retraso en el diagnóstico y esto conlleva probablemente a una imposibilidad de la aplicación del tratamiento debido a su estrecha ventana terapéutica (92-94).

En cuanto al resto de tratamientos en fase aguda, como el tratamiento endovascular intervencionista, no existen datos en la actualidad que comparen su uso en función del sexo.

5. PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL INFARTO CEREBRAL: DIFERENCIAS ENTRE SEXOS.

Los antiagregantes plaquetarios son los fármacos más utilizados para la prevención secundaria del ictus isquémico. Al igual que se hizo con la prevención primaria, se han estudiado posibles diferencias de sexo en su uso en la prevención secundaria de ictus, sin éxito (94). No obstante, algún meta-análisis reciente señala una menor pauta de antiagregantes plaquetarios en las mujeres, tanto en fase aguda como en prevención secundaria (28).

Sin bien dicho metaanálisis tampoco mostró diferencias en el uso de anticoagulantes orales para la prevención secundaria entre sexos, algunas publicaciones apuntan a una tendencia a la infrautilización de los mismos en las mujeres, al igual que sucedía en la prevención primaria, aunque tampoco existen aparentes diferencias en cuanto al riesgo de sangrado en función del sexo (95).

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, no parecen existir diferencias significativas en cuanto al sexo aunque algún estudio apunta a una infrautilización de los IECAs en las mujeres (28, 96-98).

En los últimos años el uso de estatinas, especialmente la atorvastatina, ha cobrado un auge sin precedentes para la prevención secundaria del ictus, sobre todo tras sus efecto beneficioso descrito en el estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) tanto para hombres como mujeres (99). A pesar de estos datos, algún estudio apunta a que son los hombres los que con mayor frecuencia reciben tratamiento preventivo con atorvastatina 80mg al alta (98), aunque otros muchos estudios no han encontrado estas diferencias (95-96) y se sugiere que la mayor prevalencia de ateromatosis carotídea en el hombre justifica la mayor utilización de estatinas en éste. También las hormonas femeninas podría jugar un papel importante, ya que hasta la menopausia los valores de HDL colesterol predominan sobre los del LDL colesterol en la mujer, por lo que la edad puede ser un factor de confusión (92).

6. EVOLUCIÓN DEL INFARTO CEREBRAL SEGÚN EL SEXO.

En cuanto a las diferencias en la evolución del ictus en función del sexo, las diferentes publicaciones existentes coinciden en que la recuperación funcional es peor en las mujeres (20, 22, 30-32, 92). Esto implica una menor autonomía tras el IC por lo que son institucionalizadas con mayor frecuencia. Sin embargo, algunos estudios ajustaron la discapacidad al alta con el grado de discapacidad previa del paciente y no encontraron diferencias significativas en función del sexo, sugiriendo que la edad, generalmente mayor en las mujeres, y el grado de funcionalidad previo eran determinantes para la recuperación al alta (30, 92).

Como hemos visto anteriormente, múltiples estudios han demostrado diferencias en la etiología del ictus en ambos sexos, siendo los infartos cardioembólicos más frecuentes en las mujeres, lo que implica una mayor gravedad y un peor pronóstico funcional (20, 100-101). Además, no sólo la mayor frecuencia de FA, sino también la alta frecuencia de infartos de territorio anterior en el sexo femenino y el peor estado funcional previo al ingreso, producen ictus más graves, con una mayor mortalidad y peor recuperación (28, 30, 92, 100, 102- 103).

Atendiendo a la calidad de vida percibida por los pacientes en función del sexo, parece que existe una peor puntuación en las áreas motoras en las mujeres (20,32, 104). Se ha sugerido que estos resultados estarían en relación con un menor acceso de las mismas a la rehabilitación (20, 32). Además, se ha sugerido una mayor frecuencia de depresión post-ictus en las mujeres, lo que se considera como factor de mala evolución y de mayor riesgo de mortalidad. (20,92). Además de la depresión post-ictus, las mujeres tienden a tener con mayor frecuencia depresión antes del evento isquémico, que podría justificarse por una edad más avanzada, un mayor porcentaje de viudedad y menor soporte social respecto a los hombres, que explicaría que las mujeres vivan solas o estén institucionalizadas con más frecuencia que los hombres (20,31).

Por tanto, aunque se trata de la misma enfermedad, como hemos visto hasta ahora, el comportamiento es diferente en ambos sexos merced a sus diferencias biológicas, pero también a factores sociales y del entorno. Las principales diferencias entre sexos en los diferentes epígrafes expuestos se recogen en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Principales diferencias en datos demográficos, factores biológicos, factores de riesgo vascular, datos clínicos y de manejo del ictus isquémico en función del sexo.

VARIABLES	Mujeres
Datos demográficos	Mayor morbimortalidad en edad avanzada. Mayor incidencia en edades avanzadas
Biología	Papel “protector” de los estrógenos en edades premenopáusicas. Mejor reactividad cerebrovascular en mujeres premenopáusicas. Mayor tendencia a la apoptosis en los cultivos celulares femeninos.
Características preclínicas	Mayor discapacidad preictus (más ancianas): mayor grado de institucionalización. Mayor edad (4 o más años). Mayor incidencia de HTA y FA. Mayor efecto deletéreo de DM y Sd metabólico. Mayor efecto protector del AAS para el ictus en mujer. Mayor frecuencia de migrañas. Situaciones especiales de la mujer: embarazo, ACOs, parto y enfermedades relacionadas (pre/eclampsia; infecciones postparto...). Mayor agregación familiar. Mayor incidencia de ictus cardioembólico.
Atención médica	Mayor retraso intrahospitalario en la asistencia intrahospitalaria por diferencias en la sintomatología. Menor frecuencia de uso del rtPA. Menor uso de técnicas de neuroimagen, determinación de lípidos y uso de ecografía carotídea. Menor frecuencia de endarterectomía carotídea. Menor frecuencia de anticoagulación oral al alta.
Pronóstico funcional	Mayor discapacidad al alta con mayor dependencia. Menor recuperación funcional. Menor calidad de vida. Mayor incidencia de síndrome depresivo.

HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; FA, fibrilación auricular

7. SISTEMATIZACIÓN DE LA ATENCIÓN DEL ICTUS AGUDO MEDIANTE VÍAS CLÍNICAS.

Las vías clínicas (VC) engloban pautas estandarizadas para el tratamiento de una enfermedad concreta, como es el IC, de modo que el manejo del paciente se protocoliza y se actúa de acuerdo a esas pautas (105-107). Además, optimizan el rendimiento de los recursos y disminuyen los tiempos asistenciales (107-110).

Se han evaluado diversas VC tanto en la fase aguda del ictus como en etapas posteriores, en la mayoría de los casos en salas de medicina interna, neurología o rehabilitación, con el fin de optimizar el rendimiento de los recursos y disminuir los tiempos asistenciales. Sin embargo, son anecdóticas las publicaciones que muestran la creación y la aplicación de una VC de ictus en una UI (111-112). En Enero de 2007 se puso en marcha en nuestro hospital una VC para la atención del paciente con ictus agudo (113). Esta VC supuso la protocolización de los cuidados del paciente con ictus agudo a través de cinco tipos de actuaciones: 1) Integración de los estándares de calidad en la atención de los pacientes con ictus agudo en los distintos escenarios (a través de una matriz temporal científico-técnica y un documento de información al ingreso para el paciente y sus familiares); 2) creación de protocolos de enfermería; 3) Desarrollo de pautas de rehabilitación para el personal sanitario; 4) Facilitación de la aplicación adecuada y segura de las actividades asistenciales y dejar constancia escrita de lo realizado a través de órdenes de tratamiento y cuidados; 5) Respetar la autonomía de los pacientes y sus familiares y capacitarlos en los cuidados y actividades de la vida diaria (a través de una hoja de información al alta así como un documento de información de rehabilitación para pacientes y familiares) (**Anexo I**).

Estudios posteriores realizados por nuestro grupo han analizado el impacto asistencial de la VC en el tratamiento del ictus. Así, la VC ha supuesto una reducción en la frecuencia de complicaciones sistémicas intrahospitalarias (OR 0,643, IC 95%: 0,487-0,848) ajustado por datos basales, tratamientos previos, gravedad y subtipo de ictus, fibrinólisis y estancia hospitalaria (114).

Sin embargo, se desconoce si la sistematización del cuidado del IC modifica de alguna manera el impacto que éste produce sobre el sexo femenino. En este sentido, un estudio italiano sugiere que la implantación de una VC reduciría la mortalidad en las mujeres, pero a cambio de un mayor porcentaje de discapacidad en comparación con el sexo masculino (23).

Planteamiento, hipótesis y objetivos

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

Estudios previos muestran que la mujer presenta una peor recuperación tras un infarto cerebral (IC). Si bien algunos de ellos sugieren que dicha relación se debe a la mayor edad de las mujeres y la mayor gravedad del IC, otros muestran que podría deberse al sexo femenino en sí.

Estas diferencias entre sexos se han atribuido también a una asimetría en la distribución de factores de riesgo vascular, de modo que existe una mayor presencia de FA en las mujeres, lo que se traduce en una mayor incidencia de infartos cardioembólicos y, por tanto, un mayor déficit neurológico. Esta mayor incidencia de FA también se relaciona en cierto modo con la mayor edad de las mujeres, por lo que no existe un modelo claro que explique dichas diferencias. Sin embargo, existen pocos estudios con tamaños muestrales grandes que analicen en profundidad esta cuestión, y sobre todo que clarifiquen si es el sexo femenino el que determina la peor evolución tras un IC, independientemente de la edad y de la comorbilidad.

Por otra parte, un análisis conjunto de los ensayos clínicos NINDS, ATLANTIS y ECASS ha demostrado que las mujeres con IC se benefician más que los hombres del tratamiento con fibrinólisis IV. Sin embargo, no existen estudios que hayan confirmado estos datos en la práctica clínica habitual.

Finalmente, nuestro grupo ha demostrado que la implantación de una vía clínica (VC) para el manejo del IC se asocia con una reducción de las complicaciones intrahospitalarias, sobre todo de las infecciones respiratorias. Sin embargo, se desconoce si esta estandarización de los cuidados del ictus agudo podría beneficiar también más a las mujeres, reduciendo la habitual diferencia de evolución que favorece a los hombres.

Hipótesis y objetivos:

Basándonos en estos datos, la hipótesis de la presente tesis doctoral es que el sexo femenino podría condicionar una peor evolución a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurra primero) tras un IC, independientemente de la edad y de la gravedad inicial. Además, la sistematización y mejora de los cuidados del IC podría beneficiar claramente a las mujeres de tal forma que redujera dicho efecto relacionado con el sexo sobre la evolución.

Para demostrar esta hipótesis, nos planteamos los siguientes objetivos.

Objetivo 1: Investigar la influencia del sexo en la evolución del infarto cerebral, en términos de ERm a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurra primero, considerando evolución desfavorable si $ERm > 2$), en toda la muestra y en el grupo de pacientes ≤ 50 años.

Objetivo 2: Analizar el efecto, en función del sexo, de los tratamientos y los cuidados aplicados en la fase aguda del infarto cerebral sobre su evolución, en términos de ERm (evolución desfavorable si $ERm > 2$) a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurra primero):

2.1. Evaluando el impacto de la aplicación del tratamiento fibrinolítico IV.

2.2. Estudiando el efecto de la implantación de una vía clínica de atención al paciente con ictus agudo.

Pacientes y métodos

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional con inclusión secuencial y prospectiva de pacientes con IC atendidos en la Unidad de Ictus (UI) del Hospital Universitario La Paz.

1.1 Población.

Pacientes ingresados en la UI del Hospital Universitario La Paz desde Enero de 1999 hasta Diciembre de 2010.

1.2 Cronograma de estudio:

1ª Fase: Búsqueda bibliográfica, preparación del protocolo de estudio y de la base de datos para la recogida de la información.

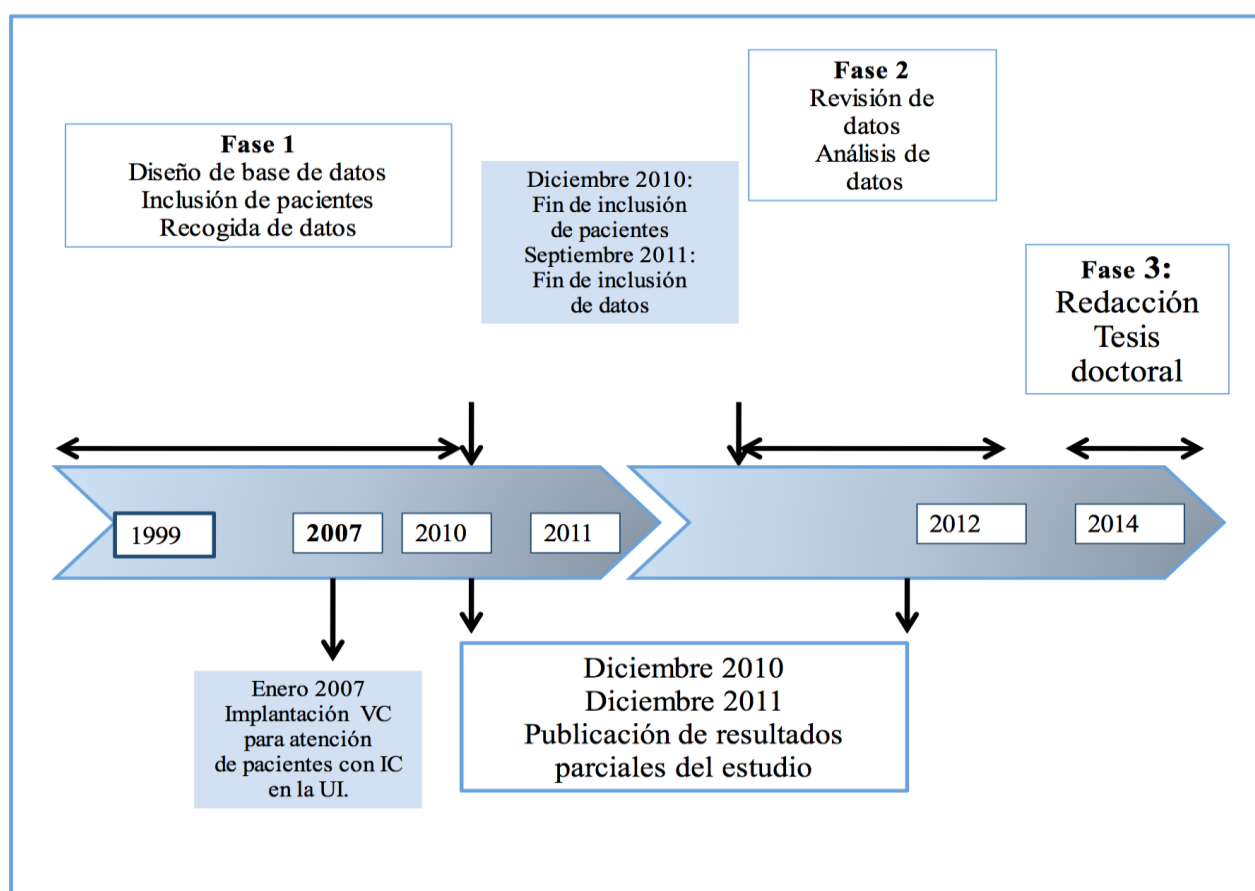
2ª Fase: Recogida de datos.

Desde Enero 1999 a Diciembre 2010 se incluyen prospectivamente los pacientes en una base de datos específica. En 2007 entra en vigor la vía clínica (VC) para el tratamiento del ictus agudo en los pacientes ingresados en la UI.

3ª Fase: Análisis de resultados y producción científica.

A partir de Septiembre de 2011, se realiza una revisión de todos los datos incluidos, con verificación de las variables en base a la historia clínica de cada paciente, y se inicia el análisis estadístico de dichos datos (**Figura 2**). Posteriormente comenzamos la redacción de la presente Tesis Doctoral. Se han publicado parte de los resultados en revistas científicas indexadas (**Anexo II**).

Figura 2. Cronograma del estudio.



Cronograma del estudio con las tres fases: recogida de datos, análisis de datos y redacción de la Tesis Doctoral.

1.3 Criterios de inclusión

Pacientes que han sufrido un IC y que han sido ingresados en la UI del Hospital Universitario La Paz.

1.4 Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de hemorragia cerebral.

Pacientes con diagnóstico de AIT (entendido este último como cualquier episodio de focalidad neurológica transitoria de origen vascular, con signos y síntomas de instauración aguda o brusca (en menos de 5 minutos), de duración variable y recuperación completa en menos de 24 horas).

Pacientes con datos incompletos.

2. VARIABLES DE ESTUDIO

Los datos de los pacientes incluidos se recogen a partir de las historias clínicas y el informe de alta de los pacientes, incluyéndose en una base de datos prospectiva. Posteriormente se lleva a cabo un análisis retrospectivo para la realización de este trabajo.

Las variables incluidas son resultado de la información obtenida de la anamnesis, la exploración y evolución clínica y resultados de pruebas complementarias realizadas.

2.1. Datos demográficos, factores de riesgo vascular y comorbilidades

Se les realizó a los pacientes una anamnesis completa por aparatos y sistemas a su llegada al Centro Hospitalario por el Neurólogo responsable del paciente. Los antecedentes clínicos que se registran incluyeron:

- Edad y sexo del paciente.
- Hipertensión arterial (HTA): definida como la existencia de un diagnóstico previo, la toma regular de fármacos antihipertensivos o la presencia de dos o más mediciones previas a la isquemia cerebral de cifras de TA sistólica >140 mmHg o diastólica > 90mmHg.
- Diabetes mellitus (DM): diagnóstico previo o tratamiento con fármacos para el control de la glucemia.
- Dislipidemia (DL) (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia): diagnóstico previo o tratamiento con fármacos hipolipemiantes.
- Obesidad: definida como un índice de masa corporal ≥ 30
- Consumo de tabaco, considerando dos categorías: fumador actual y no fumador/exfumador (si no había fumado en el último año)
- Abuso de alcohol: historia de consumo de más de 80 gramos de alcohol al día.
- Consumo de drogas de abuso (cocaína, éxtasis, cannabis, heroína...): admitida por el paciente o bien detectada mediante análisis en orina y/ o sangre

- Cardiopatía isquémica (CI): historia previa de angina típica o de infarto de miocardio o signos electrocardiográficos de tipo isquémico.
- Fibrilación auricular (FA): antecedentes o evidencia en el momento de la admisión de una actividad auricular desordenada sin ondas P bien definidas en el electrocardiograma (ECG). En aquellos pacientes en los que el ECG inicial presentaba un ritmo sinusal y que en registros posteriores evidencian la presencia de fibrilación auricular, no se ha considerado ésta en el apartado de factor de riesgo previo.
- Valvulopatía: diagnóstico de estenosis mitral o portador de una prótesis valvular (prótesis aórtica o mitral).
- Otras cardiopatías: Diagnóstico de otras cardiopatías no recogidas en los apartados anteriores, incluyendo las cardiopatías congénitas.
- Enfermedad arterial periférica: historia de claudicación intermitente, isquemia arterial o tratamiento quirúrgico de amputación, revascularización o angioplastia en miembros inferiores debido a enfermedad aterosclerosa.
- Trombofilia: historia previa de coagulopatía definida (p. ej: mutación gen protrombina, factor V Leiden...).
- Historia previa de enfermedad cerebrovascular, considerada en tres categorías (16):
 - ✓ *AIT previo*: antecedentes de episodios de focalidad neurológica transitoria de origen vascular, con signos y síntomas de instauración aguda o brusca (en menos de 5 minutos), de duración variable y recuperación completa en menos de 24 horas.
 - ✓ *IC previo*: antecedentes previos de focalidad neurológica de origen vascular, con signos y síntomas de instauración aguda o brusca (en menos de 5 minutos), de duración variable aunque superior a 24 horas y que presenta lesión compatible en neuroimagen.
 - ✓ *Hemorragia Cerebral previa*: antecedentes de síntomas neurológicos de inicio ictal con evidencia de sangrado intracerebral en las pruebas de neuroimagen realizadas.
- Historia de cáncer previo sólido o hematológico, tanto activo como en remisión

2.2 Pruebas realizadas durante el ingreso:

Se analizan:

- Prueba de neuroimagen: realización de TC Craneal o RM Craneal al ingreso.
- Laboratorio: realización de extracción sanguínea y posterior análisis de la misma al ingreso.
- Ultrasonografía de troncos supraaórticos (TSA): realización bien de Doppler carotídeo (1999-2006) o de ecografía-doppler color carotídeo y vertebral (2007-2010), realizadas siempre por un neurólogo acreditado a tal efecto.
- Ultrasonografía transcraneal (TC): realización bien de doppler ciego de los principales vasos del polígono de Willis (desde 1998) o bien realización de ecografía-doppler color TC (desde 2010), realizadas siempre por un neurólogo acreditado a tal efecto.
- Ecocardiograma transtorácico (ETT): realización de ecografía cardíaca a través de la ventana transtorácica, realizada siempre por un cardiólogo acreditado a tal efecto.

2.3 Subtipo etiológico de ictus isquémico:

El subtipo etiológico de infarto cerebral o AIT se clasificó de acuerdo a los criterios publicados del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECVSEN) en infarto cardioembólico, aterotrombótico, afectación de pequeño vaso o lacunar, de causa inhabitual y de origen indeterminado (24), ya explicados en la introducción de la presente tesis doctoral.

Además, se utilizó una clasificación topográfica, modificada de la OCSP (25) basada en los resultados de neuroimagen:

- Infarto completo de la circulación cerebral anterior: infarto completo del territorio de la arteria cerebral media (ACM) con o sin infarto en el territorio de la arteria cerebral anterior (ACA).
- Infarto parcial de la circulación cerebral anterior: infarto segmentario de la ACM o de la ACA con afectación cortical.

- Infarto lacunar: infarto de < 2 cm de diámetro máximo, tanto en la circulación anterior como en la posterior, pero que se acompaña de un síndrome lacunar típico:
 1. Síndrome motor puro que afecte al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores).
 2. Síndrome sensitivo puro que afecte al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores).
 3. Síndrome sensitivo-motor que afecta al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores).
 4. Hemiparesia-ataxia ipsilateral.
 5. Disartria mano torpe.
 6. Movimientos anormales focales y agudos.
- Infarto de la circulación posterior: infarto en el territorio de la arteria cerebral posterior, basilar o arterias cerebelosas y que no se acompaña de un síndrome lacunar típico.

2.4 Tratamientos previos:

Se analizan los tratamientos que estaban recibiendo los pacientes en el momento de sufrir el IC. Entre ellos se analizan:

- Antiagregantes plaquetarios: Entre los mismos, se consideran especialmente la aspirina (AAS) y el clopidogrel.
- Anticoagulantes orales: Se analizan los pacientes que recibían tratamiento anticoagulante previo al ictus.
- Antihipertensivos: se analizan los pacientes que reciben tratamiento previo con hipotensores. Se analiza el uso de:
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
 - Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II).
 - Diuréticos.
 - Betabloqueantes (BB).

- Calcio antagonistas (Ca antagonistas).
- Otros antihipertensivos: Resto de fármacos hipotensores no recogidos en los apartados anteriores.
 - Hipolipemiantes: se analiza el uso previo de estatinas entre los pacientes que sufren un infarto cerebral.

2.5 Tratamientos recibidos en fase aguda del infarto cerebral:

- Uso de agentes fibrinolíticos: Se analiza en uso rtPA vía intravenosa (IV) en la fase aguda en los pacientes ingresados por IC.

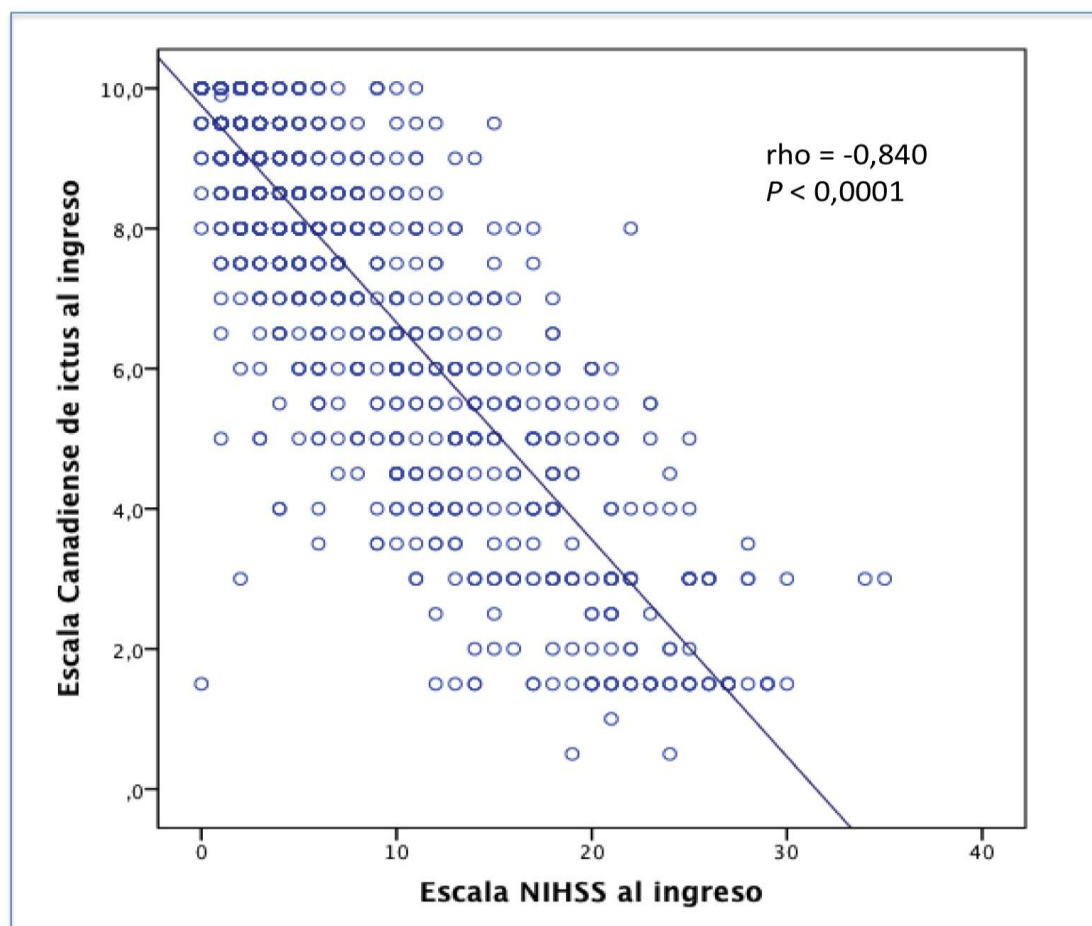
2.6 Gravedad del ictus:

Evaluada mediante la escala canadiense (EC) de ictus en el momento de la llegada del paciente a su ingreso en la UI. La EC (**Anexo III**) evalúa: el nivel de consciencia, la orientación, el lenguaje y la presencia de déficit motor en cara, brazo, y pierna, con una puntuación total que varía entre 1,5 (déficit máximo) a 10 (ausencia de déficit) (115-116). Actualmente la mayor parte de los estudios miden la gravedad de ictus mediante la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). La NIHSS (117) evalúa el nivel de consciencia, orientación y comprensión de órdenes sencillas, visión, asimetría facial, fuerza en las extremidades, lenguaje (articulación y comprensión/emisión), sensibilidad, ataxia y extinción sensorial (**Anexo IV**). El uso sistemático de la NIHSS en nuestro hospital data de 2006, mientras que la EC está registrada en todos los pacientes por lo que, en la presente tesis doctoral, hemos preferido utilizar sólo la EC para evaluar la gravedad al ingreso. La EC se ha analizado como variable cuantitativa continua y también dicotomizada tal y como ha sido previamente publicado: $EC \leq 6$, para los ictus moderados-graves y $EC \geq 6,5$ para los ictus leves (118-121).

Por otra parte, para comprobar la correcta correlación entre la EC, una escala más antigua, y la NIHSS, una escala más utilizada en la actualidad, hemos realizado la correlación entre ambas escalas en los pacientes en los que disponíamos de las dos porque habían sido atendidos entre 2006 y 2010 (N = 1404). La rho de spearman

mostró un excelente coeficiente de correlación entre ambas escalas ($\rho = -0,840$, $P < 0,0001$), que también se muestra en el diagrama de dispersión (**Figura 3**).

Figura 3. Correlación entre la Escala Canadiense de ictus (EC) y la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)



2.7 Estancia hospitalaria, complicaciones, mortalidad, evolución clínica a los 15 días y destino al alta

- Estancia hospitalaria: días que el paciente ha permanecido ingresado en el Servicio de Neurología.
- Complicaciones: Se han analizado las complicaciones hospitalarias más frecuentes clasificándolas en dos grandes grupos: complicaciones sistémicas (CI, hemorragia digestiva alta, sepsis, infección de tracto urinario, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, neumonía y fracaso multiorgánico) y neurológicas (ictus en

evolución, nuevo ictus, convulsiones, transformación hemorrágica, edema cerebral y coma) que acontecen durante el ingreso.

- Mortalidad: Se registró la mortalidad durante los primeros 15 días de ingreso y durante la estancia hospitalaria total del paciente en el servicio de neurología.
- Situación funcional a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero): se evaluó mediante la ERm (122-123) (**Anexo IV**).

Se ha elegido la ERm por ser una escala de valoración global del paciente con ictus, de sencilla aplicación y ampliamente utilizada. Se basa en la habilidad de los pacientes para realizar actividades ya aprendidas y la necesidad de ayuda para realizarlas. En los estudios de ictus se ha utilizado la dicotomización de la ERm para evaluar la recuperación funcional ($ERm \leq 2$, buena evolución / independencia funcional; $ERm > 2$, mala evolución / muerte o dependencia) (124-126).

- Destino al alta hospitalaria: se valora si el paciente al alta se deriva a su domicilio, a un centro de rehabilitación o bien a un centro de larga estancia.

2.8 Aplicación de una vía clínica (VC):

En 2007 se implantó la vía clínica (VC) de ictus en el Hospital Universitario La Paz. Se trata de una medida de manejo estandarizado a los pacientes que sufren un infarto cerebral (114). Los datos sobre el proceso de creación de la VC y los documentos que la componen se encuentran detallados en el artículo del **Anexo I**.

3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Basándonos en un estudio piloto previo realizado en el Hospital Universitario La Paz, se estimó que las mujeres con IC presentarían una evolución desfavorable ($ERm > 2$) a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero) en un 40%, y que en los hombres esta cifra sería una 10% menor en términos absolutos (127). Según estos datos se determinó que, para un error $\alpha = 0,05$ y un $\beta = 0,20$, y un poder estadístico del 80%, se requerían al menos 376 hombres y 376 mujeres para demostrar diferencias entre ellos. Sin embargo, se incluyeron todos aquellos

pacientes con IC hasta el inicio del presente trabajo, doce años en total, para aumentar al máximo la potencia estadística tanto del objetivo 1 como del 2.

4. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

En primer lugar se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos. Para las variables cuantitativas se utilizó la media \pm desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartílico [RIC]) si las variables no seguían una distribución normal. La normalidad se testó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresan en forma de porcentaje (%). Para el análisis estadístico univariante se utilizó la χ^2 para variables dicotómicas y la T de Student, ANOVA, U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis para las variables cuantitativas, según correspondiera. Se consideraron significativos valores de $P < 0,05$.

El análisis estadístico realizado se adaptó a los objetivos propuestos. Para el objetivo 1 la muestra se dividió en dos grupos según el sexo y se realizó un análisis comparativo entre ambos. A continuación se construyó un modelo de regresión logística para analizar si el sexo se asociaba de manera independiente con una evolución desfavorable (ERm 0-2) a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero). En el análisis multivariante se incluyó la edad, el sexo y todos aquellos factores asociados con evolución desfavorable en el análisis univariante con $P < 0,2$. Como estrategia de modelado se siguió un proceso "hacia atrás" (*backward*), usando el logaritmo neperiano de la verosimilitud para establecer la bondad de ajuste y para comparar modelos anidados. Aquellas variables que, cuando se eliminaron, produjeron un cambio $\geq 15\%$ en la OR, se consideraron variables de confusión. Para comprobar la robustez del modelo se realizó además un modelado por pasos "hacia delante" (*forward*). Posteriormente se realizó un análisis de subgrupos para establecer el efecto del sexo sobre la evolución a los 15 días o alta hospitalaria según la edad, analizándose los pacientes más jóvenes, identificados como aquellos con una edad ≤ 50 años. Se tuvieron en cuenta los FRV, la ERm previa, subtipo etiológico de ictus, EC al ingreso, complicaciones intrahospitalarias, días de estancia y fibrinólisis IV, ajustándolo por las principales variables pronósticas y teniendo en

cuenta que, para cada factor pronóstico específico, la distribución de los otros factores podía diferir entre subcategorías. Se calcularon los intervalos de confianza del 95%.

Para el objetivo 2.1 se realizó un estudio sobre el efecto de la fibrinólisis IV en la relación entre el sexo femenino y el pronóstico a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero). Se incluyeron sólo los pacientes con IC atendidos en los años en los que se aplicó el tratamiento fibrinolítico, es decir, de 2002 a 2010. Para evitar el sesgo de selección y conseguir dos grupos de pacientes tratados y no tratados homogéneos, se llevó a cabo un análisis de propensión (*propensity analysis*). En primer lugar se generó un análisis de regresión logística para predecir la probabilidad de recibir fibrinólisis IV, es decir, para obtener las puntuaciones de propensión. Los pacientes tratados y no tratados fueron pareados dentro de 0,2 X DE del logaritmo neperiano de las puntuaciones de propensión (128). Para incrementar la potencia estadística, cada paciente tratado se pareó con 5 pacientes no tratados (128). En el conjunto de datos pareados definitivo se llevó a cabo un nuevo análisis multivariante para analizar el efecto del sexo femenino sobre la evolución a los 15 días o alta hospitalaria del IC.

Por último, para el objetivo 2.2 se analizó si la relación entre el sexo femenino y la evolución se había visto modificada por la implantación de la VC de ictus. Para ello se realizó un estudio antes-después, comparando los pacientes con IC atendidos durante cuatro años antes (2003-2006) y cuatro años después (2007-2010) de la implantación de la VC. Además, se analizó el efecto conjunto de la VC y el tratamiento fibrinolítico IV, realizando un análisis de cinco subgrupos: 1) no VC y no fibrinólisis IV; 2) no VC pero si fibrinólisis IV; 3) VC sin fibrinólisis IV y 4) VC y fibrinólisis IV. En cada subgrupo se realizó un modelo de regresión logística para analizar el efecto del sexo femenino sobre la evolución a los 15 días o alta hospitalaria ajustado por los posibles factores de confusión.

5. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz. Además se han seguido los aspectos éticos de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas. La recogida,

almacenamiento y tratamiento de la información del paciente se realizó conforme a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Resultados

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

1. OBJETIVO 1: INFLUENCIA DEL SEXO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL INFARTO CEREBRAL

1.1 Estudio descriptivo general.

Entre enero de 1999 y diciembre de 2010 se atendieron 5473 pacientes en la UI: 1842 se excluyeron por tener un diagnóstico diferente al de IC (AIT, hemorragia o trombosis venosa cerebral) y 34 por datos incompletos. Finalmente se incluyeron 3597 pacientes con IC.

1.1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS, FACTORES DE RIESGO VASCULAR, COMORBILIDADES, TRATAMIENTOS PREVIOS, PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS Y TRATAMIENTO EN FASE AGUDA.

De los 3597 pacientes con IC el 57,7% (2075) eran hombres y el 42,3% (1522) mujeres. En la **Tabla 4** se muestran los datos demográficos, factores de riesgo vascular, comorbilidades, tratamientos previos, pruebas diagnósticas realizadas y tratamiento en la fase aguda de la muestra. La edad media (DE) fue de 68,9 (12,7) años, siendo las mujeres significativamente mayores que los hombres (70,5 [13,1] años vs. 67,7 [12,3] años respectivamente, $P<0,0001$). También las mujeres tuvieron una peor situación funcional basal, considerada como $ERm>0$ (21,9% mujeres vs. 18,7% hombres, $P<0,0001$).

Respecto a los FRV, en los hombres el consumo de tabaco (32,9% vs. 10%, $P<0,001$), los antecedentes de cardiopatía isquémica (16,3% vs. 10,5%, $P<0,0001$) y la presencia de arteriopatía periférica (7,1% vs. 3,3%, $P<0,0001$) fueron más frecuentes que en las mujeres, mientras que éstas presentaron con mayor frecuencia HTA (66,7% vs. 59,5%, $P<0,0001$), cardiopatía no isquémica (32,8% vs. 26,1%, $P<0,0001$), valvulopatía cardíaca (8,6% vs. 4,6%, $P<0,0001$) y FA (21,3% vs. 12,8%, $P<0,0001$). El consumo de drogas de abuso fue más frecuente en los hombres (0,8% vs. 0,2%, $P=0,013$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en cuanto a la presencia previa de DM, dislipemia, trombofilia o ictus previo.

Tabla 4. Datos demográficos, factores de riesgo vascular, comorbilidades, tratamientos previos, pruebas diagnósticas realizadas y tratamiento en fase aguda.

<i>Variable</i>	Mujeres (n = 1522)	Hombres (n = 2075)	P
Datos demográficos, FRV y comorbilidades			
Edad, media (DE), años	70,5 (13,1)	67,74 (12,3)	<0,0001
ERm previa>0, n (%)	334 (21,9)	387 (18,7)	<0,0001
Hipertensión arterial, n (%)	1015 (66,7)	1234 (59,5)	<0,0001
Diabetes mellitus, n (%)	416 (27,3)	550 (26,5)	0,581
Dislipemia, n (%)	465 (30,6)	643 (31)	0,780
Vasculopatía periférica, n (%)	50 (3,3)	148 (7,1)	<0,0001
Fibrilación auricular, n (%)	324 (21,3)	265 (12,8)	<0,0001
Cardiopatía isquémica, n (%)	160 (10,5)	339 (16,3)	<0,0001
Otras cardiopatías, n (%)	499 (32,8)	542 (26,1)	<0,0001
Valvulopatía, n (%)	131 (8,6)	95 (4,6)	<0,0001
Trombofilia, n (%)	21 (1,6)	29 (1,5)	0,986
Tabaquismo, n (%)	152 (10)	683 (32,9)	<0,0001
Abuso de Alcohol, n (%)	27 (1,8)	429 (20,7)	<0,0001
Drogas de abuso, n (%)	3 (0,2)	17 (0,8)	0,013
Cáncer activo, n (%)	24 (1,6)	75 (3,7)	<0,0001
Infarto cerebral previo, n (%)	188 (12,4)	269 (13)	0,586
Hemorragia cerebral previa, n (%)	15 (1)	34 (1,6)	0,095
AIT previo, n (%)	82 (5,4)	130 (6,3)	0,270
Tratamientos previos			
Antiagregantes, n (%)	410 (26,9)	588 (28,3)	0,354
AAS, n (%)	363(23,9)	478 (23)	0,569
Clopidogrel, n (%)	50 (3,3)	101 (4,9)	0,019
Anticoagulantes, n (%)	120 (7,9)	105 (5,1)	0,001
Estatinas, n (%)	238 (15,6)	350 (16,9)	0,324
Antihipertensivos, n (%)			
IECA, n (%)	249 (16,4)	354 (17,1)	0,579
ARA-II, n (%)	132 (8,7)	149 (7,2)	0,099
Diuréticos, n (%)	318 (20,9)	261 (12,6)	<0,0001
BB, n (%)	168 (11)	205 (9,9)	0,260
Ca antagonistas, n (%)	157 (10,3)	190 (9,2)	0,245
Otros antihipertensivos, n (%)	32 (2,1)	95 (4,6)	<0,0001
Pruebas diagnósticas			
Neuroimagen, n (%)	1522 (100)	2075 (100)	-
Laboratorio sanguíneo, n (%)	1522 (100)	2075 (100)	-
Ultrasonografía de TSA*, n (%)	1231 (80,9)	1835 (88,4)	<0,0001
Ultrasonografía transcraneal*, n (%)	1194 (78,4)	1770 (85,3)	<0,0001
Ecocardiograma transtorácico, n (%)	379 (24,9)	617 (29,7)	0,0001
Tratamiento en fase aguda			
Fibrinólisis IV, n (%)	143 (9,4)	187 (9)	0,694

*Se realizan desde 1998. Incluye Doppler y dúplex

FRV: Factor de riesgo vascular, DE: desviación estándar; ERm: escala de Rankin modificada, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, FA: fibrilación auricular, C. isquémica: cardiopatía isquémica. AAS: ácido acetilsalicílico, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II, BB: beta bloqueante, Ca antagonista: calcio antagonista; IV: intravenoso; TSA: troncos supraaórticos.

Respecto a las pruebas diagnósticas realizadas, no hubo diferencias en la realización de pruebas de neuroimagen cerebral inicial o de laboratorio, ya que se les realizó a todos los pacientes. Sin embargo, se observaron diferencias en la realización de pruebas neurosonológicas y ecocardiográficas, que se realizaron con mayor frecuencia en el sexo masculino, tal y como se recoge en la **Tabla 4**.

La frecuencia de utilización de antiagregantes previos al IC fue similar en ambos sexos aunque, por tipos, los hombres utilizaron con más frecuencia el clopidogrel (4,9% vs. 3,3%, $P=0,019$). El uso de anticoagulantes orales fue más frecuente en las mujeres (7,9% vs. 5,1%, $P=0,0001$) así como el tratamiento con diuréticos (20,9% vs. 12,6%; $P<0,0001$), mientras que el tratamiento con estatinas no difirió según el sexo.

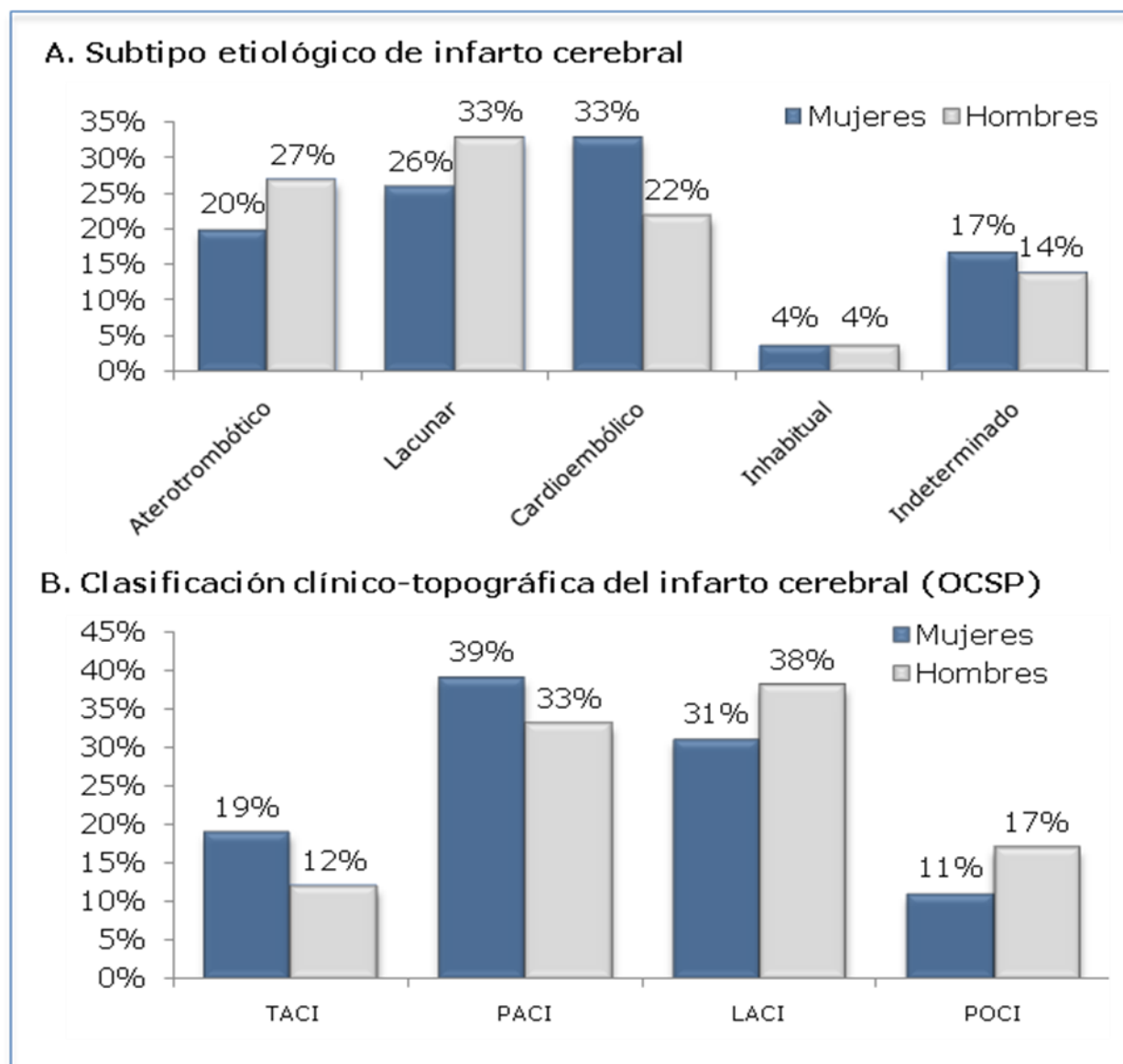
No se encontraron diferencias en cuanto la administración de fibrinólisis IV en la fase aguda del IC (**Tabla 4**).

1.1.2 SUBTIPO ETIOLÓGICO DE ICTUS Y CLASIFICACIÓN TOPOGRÁFICA.

En cuanto al subtipo etiológico de ictus (**Figura 4, A**), los hombres presentaron con mayor frecuencia IC ateromatrombóticos (27,2% vs. 20%) y lacunares (33,3% vs. 25,7%), mientras que en las mujeres fueron más frecuentes los IC cardioembólicos (32,7% vs. 22%) y de etiología indeterminada (17,8% vs. 14,3%) ($P<0,0001$).

La clasificación topográfica (**Figura 4, B**) mostró diferencias entre sexos. En las mujeres predominaron los ictus de circulación anterior, tanto total (39% vs. 33%, $P<0,0001$) como parcial (19% vs. 12%, $P<0,0001$), mientras que en los hombres predominaron los infartos de territorio posterior (17% vs. 11%, $P<0,0001$) y los lacunares (38% vs. 31%, $P<0,0001$).

Figura 4. Subtipo etiológico de infarto cerebral y clasificación topográfica según el sexo.



A: $P < 0,0001$ para la comparación entre sexos de los subtipos etiológicos de infarto cerebral. **B:** $P < 0,0001$ para la comparación entre sexos de la topografía del IC.

1.1.3. GRAVEDAD Y EVOLUCION DEL INFARTO CEREBRAL.

Las mujeres presentaron mayor gravedad del IC medido por la EC (mediana (RIC) 8 (4) vs. 8 (3), $P < 0,0001$) así como mayor frecuencia de ictus graves ($EC \leq 6$) (Tabla 5).

Tabla 5. Gravedad al ingreso, evolución hospitalaria y destino a alta.

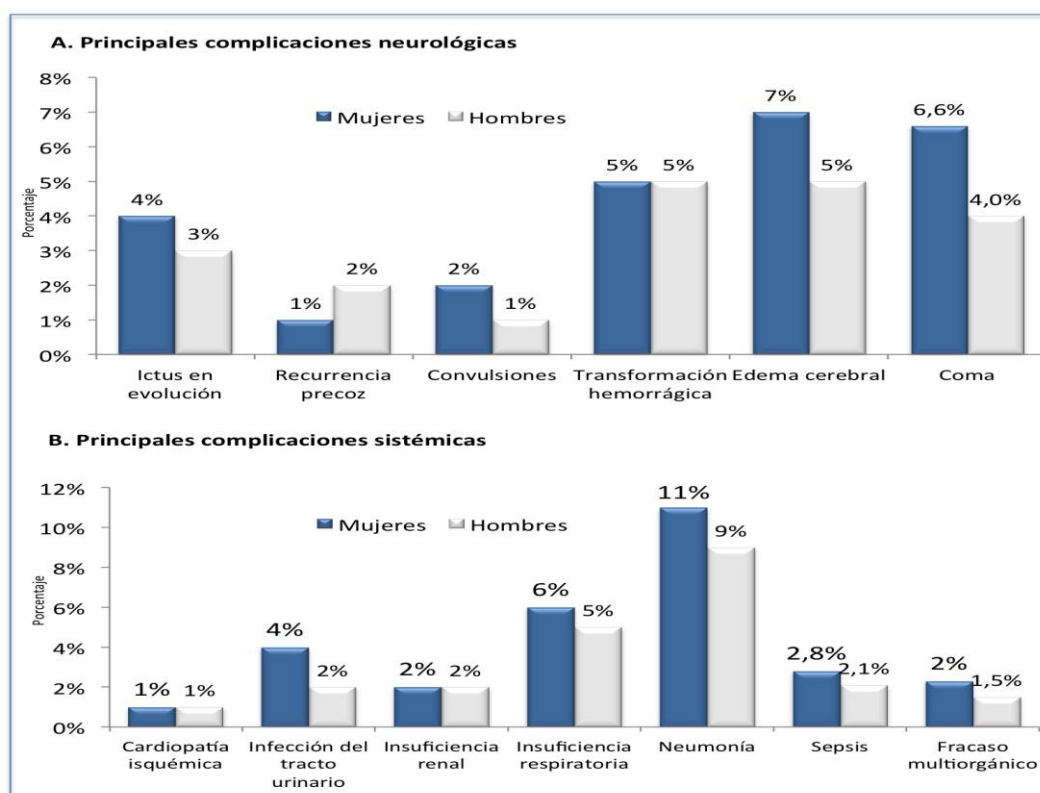
<i>Variables</i>	Mujeres (n = 1522)	Hombres (n = 2075)	P
Gravedad al ingreso			
Escala Canadiense, mediana (RIC)	8 (4)	8 (3)	<0,0001
Ictus grave ($EC \leq 6$), n (%)	519 (34,1)	501 (24,2)	<0,0001
Evolución hospitalaria			
Mortalidad a los 15 días, n (%)	123 (8,1)	117 (5,6)	0,004
Mortalidad hospitalaria, n (%)	140 (9,2)	148 (7,1)	0,024
ERm > 2 a los 15 días, n (%)	653 (42,9)	656 (31,6)	<0,0001
Días de estancia, mediana (RIC)	9 (10)	8 (9)	0,014
Complicaciones en los primeros 15 días			
Complicaciones sistémicas, n (%)	291 (19,1)	293 (14,1)	<0,0001
Complicaciones neurológicas, n (%)	259 (17)	279 (13,4)	0,003
Complicaciones intrahospitalarias			
Complicaciones sistémicas, n (%)	289 (19)	293 (14,1)	<0,001
Complicaciones neurológicas, n (%)	289 (19)	315 (15,2)	0,003
Destino al alta			
Domicilio, n (%)	973 (69,9)	1479 (76,2)	<0,0001
Rehabilitación, n (%)	246 (17,7)	317 (16,4)	0,299
Hospital de larga estancia, n (%)	141 (10,2)	106 (5,5)	<0,0001

RIC: rango intercuartílico; ERm: escala de Rankin modificada

Además, las mujeres presentaron mayor mortalidad a los 15 días (8,1% vs. 5,6%, $P=0,004$), mortalidad hospitalaria (9,2% vs. 7,1%, $P=0,024$) y estancia media hospitalaria (9 ± 10 días vs. 8 ± 9 días, $P=0,014$), lo que supone periodos de hospitalización más largos en ellas frente a sus compañeros hombres.

En cuanto al destino al alta, los hombres fueron enviados a su domicilio habitual con mayor frecuencia que las mujeres (76,2% vs. 69,9%, $P<0,0001$). Por el contrario, la derivación a centros hospitalarios de larga estancia es más frecuente en las mujeres (10,2% vs. 5,5%, $P<0,0001$) (**Tabla 5**).

Figura 5. Principales complicaciones neurológicas y sistémicas durante los primeros 15 días de ingreso.



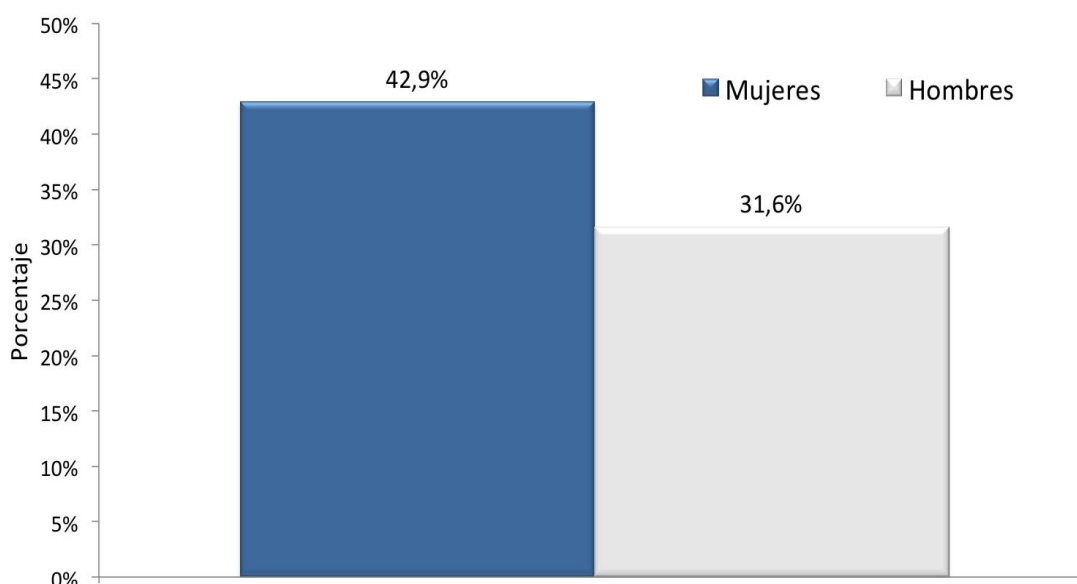
A: $P<0,0001$ para la comparación entre sexos del coma; $P=NS$ para el resto de complicaciones neurológicas. **B:** $P<0,0001$ para la comparación entre sexos en cuanto a la infección de orina; $P=0,024$ para la comparación entre sexos en relación con la neumonía; $P=NS$ para el resto de complicaciones sistémicas.

Por otra parte, las complicaciones hospitalarias durante los primeros 15 días de ingreso fueron más frecuentes en las mujeres que en los hombres, tanto complicaciones sistémicas (19,1% vs. 14,1, $P<0,0001$) como neurológicas (17% vs. 13,4%, $P=0,003$). Sin embargo, dentro de las principales complicaciones

neurológicas (**Figura 5, A**), no se encontraron diferencias en función del sexo, a excepción del coma, que fue más frecuente en las mujeres (6,6% vs. 4%, $P<0,0001$). Dentro de las complicaciones sistémicas (**Figura 5, B**), la infección de orina (4,5% vs. 1,6%, $P<0,0001$) y la neumonía (11,3% vs. 9%, $P=0,024$) fueron más frecuentes entre las mujeres.

Las mujeres tuvieron una peor evolución a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero) ya que el 42,9% presentaban una puntuación mayor de 2 en la ERm respecto al 31,6% de los hombres ($P<0,0001$) (**Figura 6**).

Figura 6. Evolución desfavorable (ERm>2) a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero) según el sexo.



$P<0,0001$ para las diferencias entre mujeres y hombres. ERm, Escala de Rankin modificada

1.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A PEOR EVOLUCIÓN DEL IC

Se realizó un modelo de regresión logística para analizar las variables asociadas de manera independiente a una evolución desfavorable (ERm>2) a los 15 días /alta hospitalaria (lo que ocurriera primero) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Evolución desfavorable (ERm>2) a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero). Modelo de regresión logística.

Variable	OR crudas		OR ajustadas*	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Datos demográficos, FRV y comorbilidades				
Edad	1,035 (1,029-1,0	<0,0001	1,013 (1,005-1,	0,002
Sexo femenino	1,625 (1,417-1,8	<0,0001	1,287 (1,060-1,	0,011
ERm previa>0	1,226 (1,041-1,4	<0,0001	2,382 (1,889-3,	<0,000
Hipertensión arterial	1,259 (1,093-1,4	0,0001**	-	-
Diabetes mellitus	1,188 (1,021-1,3	0,026**	-	-
Dislipemia	0,955 (0,824-1,1	0,537	-	-
Vasculopatía periférica	0,889 (0,657-1,2	0,446	-	-
Fibrilación auricular	2,234 (1,869-2,6	<0,0001	-	-
Cardiopatía isquémica	1,526 (1,260-1,8	<0,0001	-	-
Valvulopatía	1,475 (1,124-1,9	0,005**	-	-
Drogas de abuso	0,307 (0,090-1,0	0,046**	-	-
Tabaquismo	0,625 (0,528-0,7	<0,0001	-	-
Abuso de Alcohol	0,688 (0,555-0,8	0,001**	-	-
Infarto cerebral previo	1,312 (1,075-1,6	0,008**	-	-
Hemorragia cerebral pr	1,556 (0,884-2,7	0,122**	-	-
Tratamientos previos				
Antiagregantes plaquet	1,350 (1,162-1,5	<0,0001	-	-
Anticoagulantes	1,801 (1,374-2,3	<0,0001	-	-
Estatinas	0,957 (0,796-1,1	0,641	-	-
IECAs	1,123 (0,937-1,3	0,208	-	-
ARA-II	0,796 (0,613-1,0	0,087**	-	-
Subtipo etiológico de infarto cerebral**				
Lacunar	Referencia		Referencia	
Inhabitual	2,387 (1,564-3,6	<0,0001	1,121 (0,619-2,	0,706
Aterotrombótico	4,359 (3,516-5,4	<0,0001	1,920 (1,479-2,	<0,000
Indeterminado	4,904 (3,876-6,2	<0,0001	1,639 (1,197-2,244)	0,002
Cardioembólico	5,793 (4,694-7,1	<0,0001	1,407 (1,073-1,	0,013
Gravedad del infarto cerebral				
Escala Canadiense al in	0,490 (0,468-0,5	<0,0001	0,538 (0,511-0,	<0,000
Complicaciones intrahospitalarias (primeros 15 días)				
Sistémicas	12,323 (9,817-15,469)	<0,0001	3,087 (2,286-4,	<0,000
Neurológicas	12,520 (9,860-15,896)	<0,0001	3,763 (2,748-5,	<0,000
Tratamiento en fase aguda				
Fibrinólisis IV	1,341 (1,066-1,6	0,012**	0,581 (0,418-0,	0,001

ERm, escala de Rankin modificada; IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II, antagonistas del receptor de la angiotensina II; IV, intravenosa.

El análisis muestra que una mayor edad (OR 1,013; IC 95%: 1,005-1,022), el sexo femenino (OR 1,287; IC 95%: 1,060-1,564), una peor situación funcional basal (OR 2,382; IC 95%: 1,889-3,003), los subtipos de IC aterotrombótico (OR 1,920; IC 95%: 1,479-2,492), indeterminado (OR 1,629; IC 95% 1,197-2,244) y cardioembólico (OR 1,407; IC 95%: 1,073-1,844) así como las complicaciones sistémicas (OR 3,087; IC 95%: 2,286-4,168) y las complicaciones neurológicas (OR 3,763; IC 95%; 2,748-5,151) se relacionaron de forma independiente con peor evolución. Por el contrario, una menor gravedad del ictus al ingreso medido por la EC (OR 0,538; IC 95% 0,511-0,566) y el tratamiento fibrinolítico intravenoso (OR 0,581; IC 95%: 0,418-0,808) fueron factores independientes de mejor evolución. (Tabla 6).

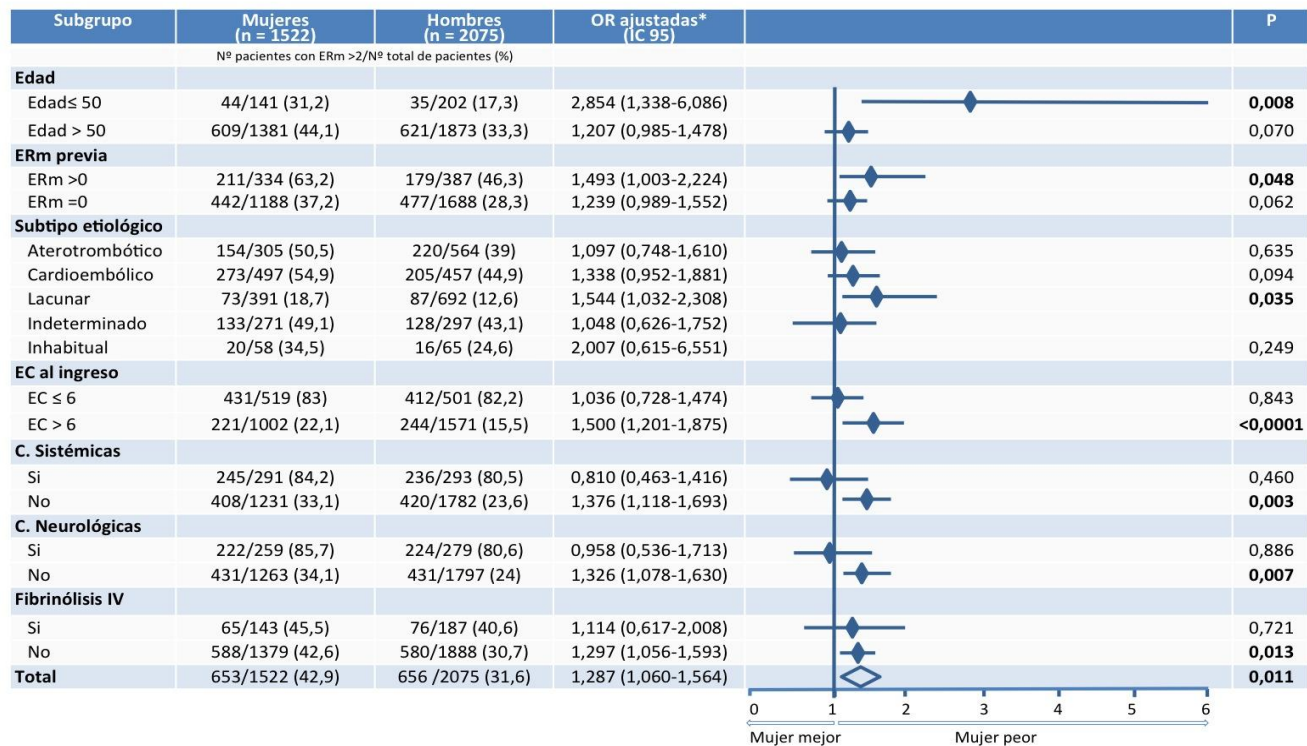
La bondad de ajuste del modelo se confirmó mediante una curva ROC (ABC 0,897; IC 0,886-0,908, $P<0,0001$).

1.2.1. FACTORES ASOCIADOS A EVOLUCIÓN DESFAVORABLE: ANÁLISIS DE SUBGRUPOS.

Nos propusimos analizar en qué subgrupos era más importante la asociación entre el sexo femenino y la peor evolución del IC a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero). Para ello analizamos esta asociación teniendo en cuenta las principales variables obtenidas en el análisis de regresión logística general (**Tabla 6**), es decir, la edad, la situación funcional previa (ERm), el subtipo etiológico de IC, la EC al ingreso, las complicaciones (neurológicas y sistémicas) y la fibrinólisis IV (**Figura 7**).

El sexo femenino continuó siendo un factor independiente de peor evolución en los pacientes ≤ 50 años, en los que presentaban una peor situación funcional basal (ERm >0), en los pacientes con un IC lacunar, aquellos con una menor gravedad al ingreso (EC >6), los que no presentaron complicaciones ni sistémicas ni neurológicas y en los que no recibieron fibrinólisis IV al ingreso. Sin embargo, mostró una tendencia a ser un factor de evolución desfavorable en el grupo de >50 años, ERm=0 previa e IC cardioembólico.

Figura 7. Influencia del sexo sobre la evolución al alta (ERm>2). Análisis de subgrupos



*Ajustado por edad, sexo, ERm previa, subtipo etiológico de infarto cerebral, escala canadiense al ingreso, complicaciones intrahospitalarias y fibrinólisis IV.
ERm, escala de Rankin modificada; C, complicaciones; IV, intravenoso.

1.3. ESTUDIO DEL INFARTO CEREBRAL EN LOS ≤ 50 AÑOS.

Se analizó el subgrupo de los pacientes con edad ≤ 50 años.

1.3.1 DATOS DEMOGRÁFICOS, FACTORES DE RIESGO VASCULAR, COMORBILIDADES, TRATAMIENTOS PREVIOS, PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y TRATAMIENTO EN FASE AGUDA EN LOS PACIENTES ≤ 50 AÑOS .

Un total de 343 pacientes tenían edad ≤ 50 , el 58,9% eran hombres y el 41,1% mujeres. La edad media (DE) fue de 41,4 (8,3) años, presentando los hombres una tendencia a una mayor edad (42 [8] años vs. 40,4 [8,7] años, $P=0,069$).

En cuanto a los FRV, los hombres presentaron con mayor frecuencia HTA (38,1% vs. 19,1%, $P<0,0001$), DL (23,3% vs. 10,6%, $P=0,003$), tabaquismo (54,5% vs. 39%, $P=0,005$), abuso de alcohol (26,2% vs. 6,4%, $P<0,0001$) y de otras drogas de abuso (6,9% vs. 1,4%, $P=0,017$). Por el contrario las mujeres tenían con mayor frecuencia antecedentes de IC (12,8% vs. 6,4%, $P=0,044$).

Los tratamientos antitrombóticos previos fueron similares en ambos sexos. Sin embargo, los ARA-II (6,9% vs. 0,7%, $P=0,006$) y los calcioantagonistas eran usados con mayor frecuencia en los hombres (4% vs. 0%, $P=0,023$).

A todos los pacientes se les realizó una prueba de neuroimagen inicial y un estudio de laboratorio. Sin embargo, el estudio ultrasonográfico (tanto carotídeo como transcraneal) se realizó con mayor frecuencia en los hombres (94,6 % vs. 86,5%, $P=0,010$ y 94,1% vs. 86,5%, $P=0,017$, respectivamente) (**Tabla 7**).

Tabla 7. Datos demográficos, factores de riesgo vascular, comorbilidades, tratamientos previos, pruebas diagnósticas realizadas y tratamiento en fase aguda.

Variable	Mujeres (n = 141)	Hombres (n = 202)	P
Datos demográficos, FRV y comorbilidades			
Edad, media (DE), años	40,4 (8,7)	42 (8)	0,069
ERm previa>0, n (%)	9 (6,4)	21 (10,4)	0,196
Hipertensión arterial, n (%)	27 (19,1)	77(38,1)	<0,0001
Diabetes mellitus, n (%)	10 (7,1)	19 (9,4)	0,449
Dislipemia, n (%)	15 (10,6)	47 (23,3)	0,003
Vasculopatía periférica, n (%)	4 (2,9)	2 (1)	0,233
Fibrilación auricular, n (%)	2 (1,4)	6 (3)	0,479
Cardiopatía isquémica, n (%)	7 (5)	14 (6,9)	0,455
Cardiopatía congénita, n (%)	9 (6,4)	20 (10)	0,244
Valvulopatía, n (%)	9 (6,4)	9 (4,5)	0,431
Trombofilia, n (%)	21 (1,6)	29 (1,5)	0,986
Tabaquismo, n (%)	55 (39)	110 (54,5)	0,005
Abuso de Alcohol, n (%)	9 (6,4)	53 (26,2)	<0,0001
Drogas de abuso, n (%)	2 (1,4)	14 (6,9)	0,017
Cáncer activo, n (%)	2 (1,5)	3(1,5)	1,000
Infarto cerebral previo, n (%)	18 (12,8)	13 (6,4)	0,044
Hemorragia cerebral previa, n (%)	2 (1,4)	3 (1,5)	1
AIT previo, n (%)	5 (3,5)	11 (5,4)	0,412
Tratamientos previos			
Antiagregantes, n (%)	15 (10,6)	22 (10,9)	0,941
AAS, n (%)	15 (10,6)	19 (9,4)	0,707
Clopidogrel, n (%)	1 (0,7)	5 (2,5)	0,407
Anticoagulantes, n (%)	8 (5,7)	7 (3,5)	0,325
Estatinas, n (%)	6 (4,3)	14 (6,9)	0,298
Antihipertensivos, n (%)			
IECA, n (%)	9 (6,4)	19 (9,4)	0,314
ARA-II, n (%)	1 (0,7)	14 (6,9)	0,006
Diuréticos, n (%)	8 (5,7)	10 (5)	0,768
Betabloqueantes, n (%)	7 (5)	14 (6,9)	0,455
Ca antagonistas, n (%)	0 (0)	8 (4)	0,023
Otros antihipertensivos, n (%)	1 (0,7)	3 (1,5)	0,646
Pruebas diagnósticas realizadas			
Neuroimagen, n (%)	141 (100)	202 (100)	-
Laboratorio, n (%)	141 (100)	202 (100)	-
UTSA*, n (%)	122 (86,5)	191 (94,6)	0,010
UTC*, n (%)	122 (86,5)	190 (94,1)	0,017
ETT, n (%)	85 (60,3)	119 (58,9)	0,799
Tratamiento en fase aguda			
Fibrinólisis IV, n (%)	18 (12,8)	23 (11,4)	0,698

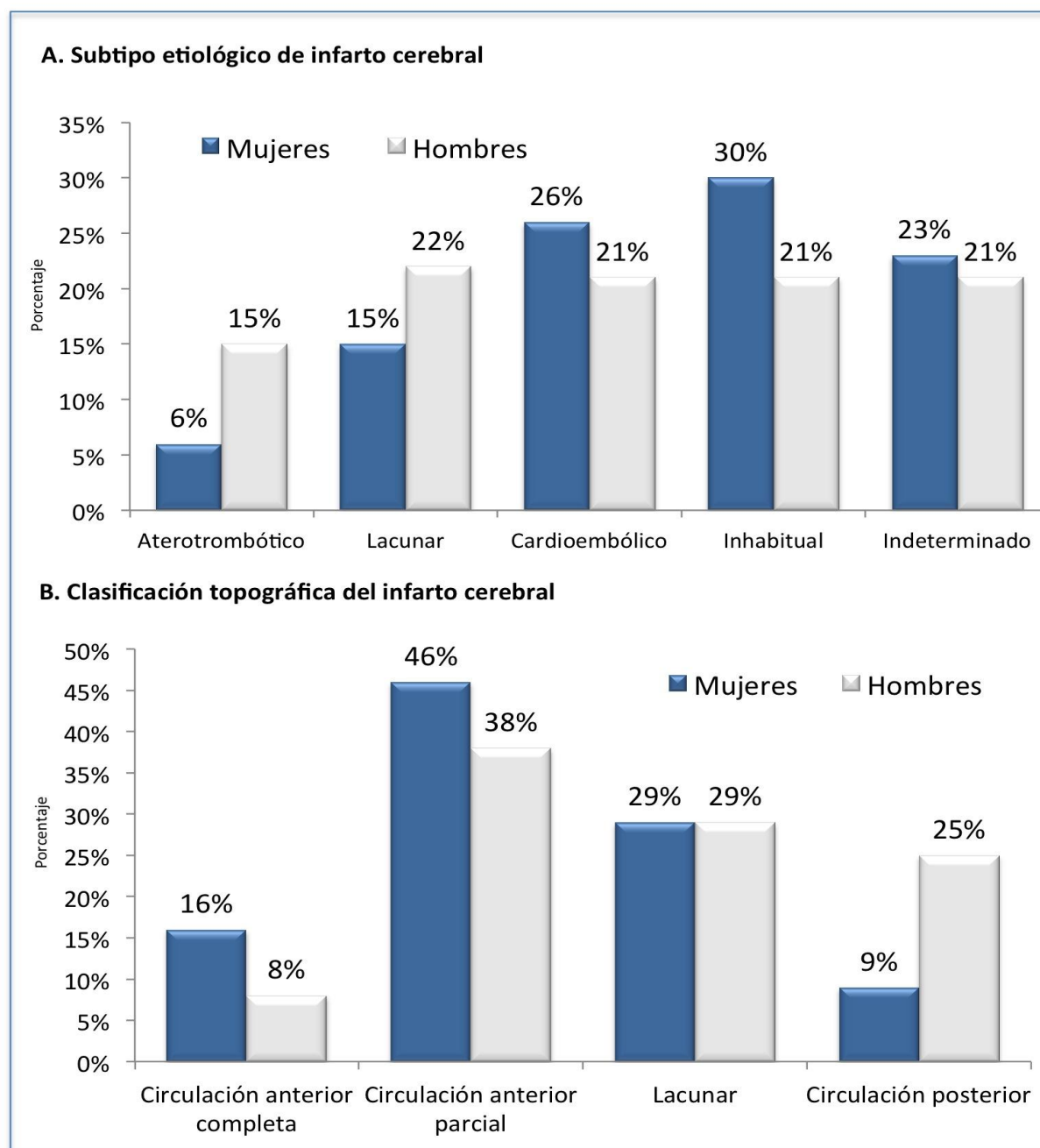
*Se realizan desde 1998.

FRV: Factor de riesgo vascular, DE: desviación estándar; ERm: escala de Rankin modificada, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, FA: fibrilación auricular, C. isquémica: cardiopatía isquémica, UTSA: ultrasonografía (ecografía/doppler) troncos supraaórticos, UTC: ultrasonografía (ecografía/doppler) transcraneal, ETT: ecografía transtorácica. AAS: ácido acetilsalicílico, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II, Ca antagonista: calcio antagonista; IV:intravenoso.

1.3.2 SUBTIPO ETIOLÓGICO DE ICTUS Y CLASIFICACIÓN TOPOGRÁFICA.

Los subtipos de ictus en función del sexo se representan en la **figura 8**.

Figura 8. Subtipo etiológico de infarto cerebral y clasificación topográfica según el sexo en pacientes ≤ 50 años.



A: $P=0,028$ para la comparación entre sexos de los subtipos etiológicos de infarto cerebral (IC). **B:** $P=0,001$ para la comparación entre sexos de la topografía del IC.

Los hombres presentaron con mayor frecuencia ictus aterotrombóticos y lacunares, mientras que las mujeres tenían más cardioembólicos e inhabituales ($P=0,028$) (**Figura 8, A**).

En cuanto a la clasificación topográfica, las mujeres tenían con más frecuencia infartos de circulación anterior completa y parcial, mientras que en los hombres predominaron los infartos de localización posterior ($P=0,001$) (**Figura 8, B**).

1.3.3 GRAVEDAD Y EVOLUCION DEL INFARTO CEREBRAL.

En la **Tabla 8** se recogen los datos de la gravedad del ictus al ingreso, según la EC, y de la recuperación funcional del mismo a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primer), según la ERm.

Tabla 8. Gravedad al ingreso, evolución hospitalaria y destino a alta en pacientes ≤ 50 años.

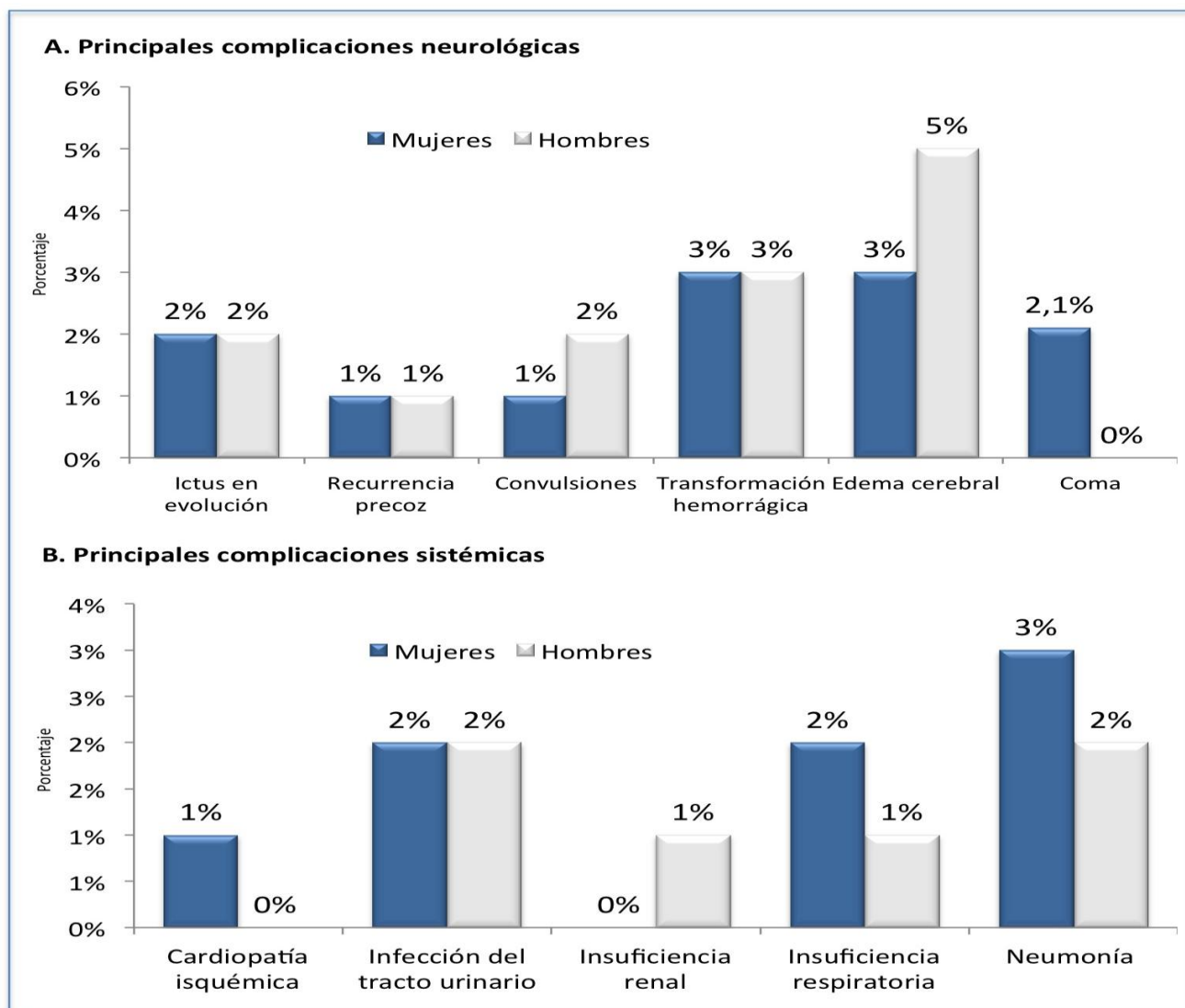
<i>Variable</i>	Mujeres (n = 141)	Hombres (n = 202)	P
Gravedad al ingreso			
Escala Canadiense, mediana (RIC)	8,5 (3,5)	9 (3)	0,028
Ictus grave ($EC \leq 6$), n (%)	35 (25,7)	34 (16,9)	0,048
Evolución hospitalaria			
Mortalidad a los 15 días, n (%)	3 (2,1)	0 (0)	0,069
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	3 (2,1)	0(0)	0,069
ERm > 2 a los 15 días, n (%)	44 (31,2)	35 (17,3)	0,003
Días de estancia, media (DE),	11,17 (7,1)	12,26 (11,6)	0,281
Complicaciones en los primeros 15 días			
Complicaciones sistémicas, (%)	11 (7,8)	11 (5,4)	0,381
Complicaciones neurológicas, n (%)	13 (9,2)	28 (13,9)	0,192
Complicaciones			
Complicaciones sistémicas, n (%)	11 (7,8)	12 (5,9)	0,498
Complicaciones neurológicas, n (%)	15 (10,6)	28 (13,9)	0,375
Destino al alta			
Domicilio, n (%)	114 (82,6)	167 (82,7)	0,988
Rehabilitación, n (%)	19 (13,8)	26(12,9)	0,811
Hospital de larga estancia, n (%)	4 (2,9)	5 (2,5)	1,000

EC: escala canadiense; RIC: rango intercuartílico; ERm: escala de Rankin modificada, DE: desviación estándar.

Las mujeres presentaron una mayor gravedad de infarto al ingreso según la EC (mediana [RIC]: 8,5 [3,5] vs. 9 [3] $P=0,028$), que se mantuvo al analizar la EC dicotomizada ($EC \leq 6$: 25,7% vs. 16,9%, $P=0,048$). También el sexo femenino mostró una tendencia hacia una mayor mortalidad tanto a los 15 días como intrahospitalaria (2,1% vs. 0%, $P=0,069$). No se encontraron diferencias en la estancia media hospitalaria, complicaciones intrahospitalarias ni destino al alta.

El análisis de las principales complicaciones intrahospitalarias neurológicas y sistémicas en los primeros 15 días (**Figura 9**) no mostró diferencias entre mujeres y hombres en este subgrupo de pacientes.

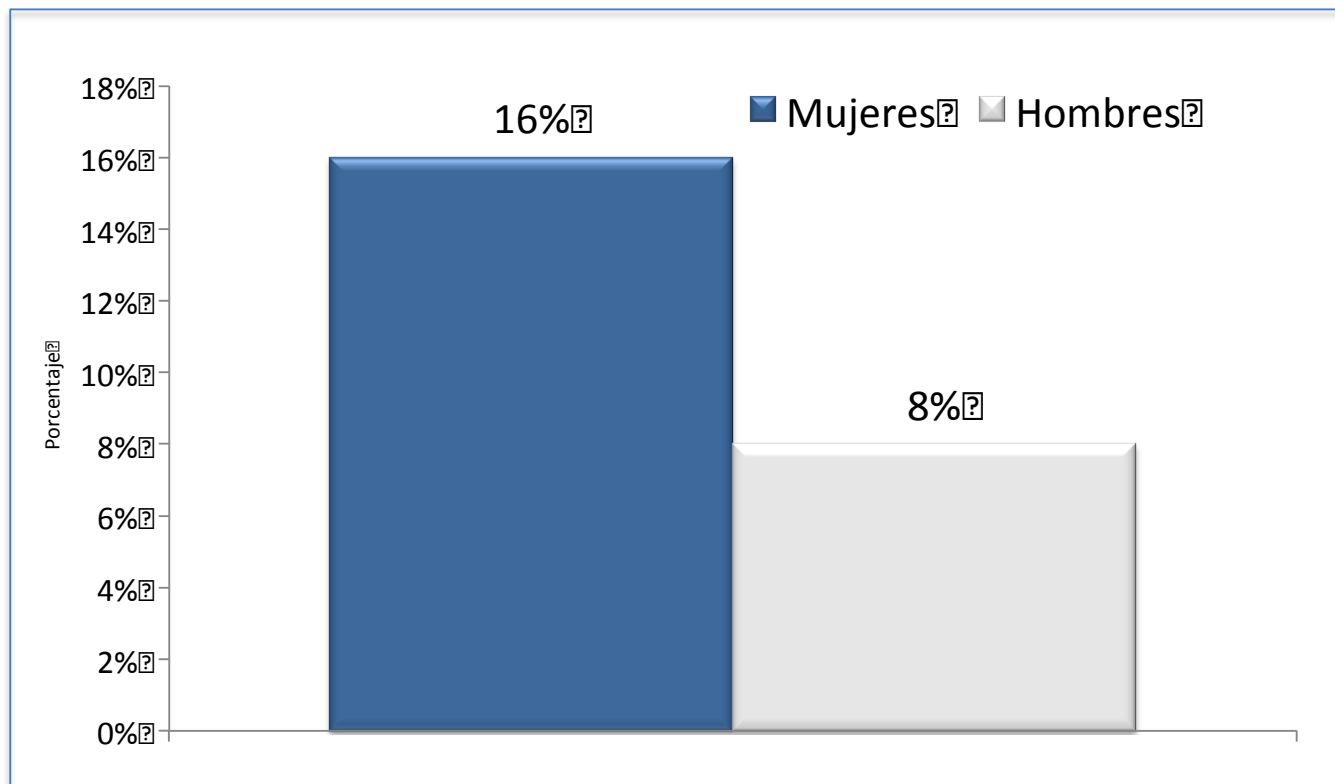
Figura 9. Principales complicaciones neurológicas y sistémicas durante los primeros 15 días de ingreso en pacientes ≤ 50 años.



$P=NS$ para las complicaciones neurológicas y sistémicas.

Las mujeres tuvieron una peor evolución a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero) ya que el 31,2% presentaban una puntuación mayor de 2 en la ERm respecto al 17,3% de los hombres ($P=0,003$) (**Figura 10**).

Figura 10. Evolución desfavorable (ERm>2) a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero) según el sexo en pacientes ≤ 50 años .



$P=0,003$ para las diferencias entre mujeres y hombres. ERm, Escala de Rankin modificada

1.3.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL INFARTO CEREBRAL A LOS 15 DÍAS O ALTA HOSPITALARIA EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL ≤ 50 AÑOS.

El análisis de regresión logística mostró que el sexo femenino (OR 2,719; IC 95% 1,299-5,695), la presencia de complicaciones sistémicas (OR 4,634; IC 95% 1,361-15,778) y de complicaciones neurológicas (OR 6,609; IC 95% 2,348-18,606) se asociaron a una peor evolución del IC medida como ERM >2 .

Sin embargo, el antecedente de DL (OR 0,192; IC 95% 0,056-0,661) y una menor gravedad expresada como mayor puntuación en la EC (OR 0,500; IC 95%: 0,417-0,599) se relacionaron con un mejor pronóstico a los 15 días o alta (lo que ocurriera primero) (**Tabla 9**).

Tabla 9. Evolución desfavorable (ERm>2) a los 15 días o alta (lo que ocurra primero) en pacientes con IC ≤ 50 años. Modelo de regresión logística.

Variable	OR crudas		OR ajustadas*	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Datos demográficos, FRV y comorbilidades				
Edad	1,021 (0,989-1,054)	0,205		
Sexo femenino	2,164 (1,300-3,603)	0,003**	2,719 (1,299-5,695)	0,008
ERm previa>0	0,588 (0,261-1,324)	0,196**	3,280 (1,023-10,515)	0,046
Hipertensión arterial	0,857 (0,491-1,495)	0,586		
Diabetes mellitus	1,069 (0,439-2,605)	0,882		
Dislipemia	0,512 (0,240-1,091)	0,078**	0,192 (0,056-0,661)	0,009
Vasculopatía periférica	0,664 (0,076-5,770)	1,000		
Fibrilación auricular	1,069 (0,439-2,605)	0,882		
Cardiopatía isquémica	0,512 (0,240-1,091)	0,078**	-	-
Valvulopatía	0,664 (0,076-5,770)	1,000		
Drogas de abuso	1,069 (0,439-2,605)	0,882		
Tabaquismo	0,717 (0,432-1,192)	0,199**	-	-
Abuso de Alcohol	0,767 (0,386-1,524)	0,447		
Infarto cerebral previo	0,619 (0,229-1,668)	0,339		
Hemorragia cerebral previa	5,171 (0,849-31,513)	0,082**	-	-
Tratamientos previos				
Antiagregantes plaquetarios	0,618 (0,248-1,539)	0,297		
Anticoagulantes	0,829 (0,228-3,014)	1,000		
Estatinas	0,827 (0,268-2,548)	1,000		
IECAs	0,904 (0,353-2,314)	0,833		
ARA-II	0,501 (0,111-2,271)	0,535		
Subtipo etiológico de infarto cerebral**				
Lacunar	Referencia		-	-
Inhabitual	8,000 (2,290-27,945)	0,001	-	-
Aterotrombótico	8,119 (2,100-31,392)	0,002	-	-
Indeterminado	7,139 (2,004-25,438)	0,002	-	-
Cardioembólico	7,977 (2,265-28,086)	0,001	-	-
Gravedad del infarto cerebral				
Escala Canadiense al ingreso	0,465 (0,393-0,551)	<0,0001*	0,500 (0,417-0,599)	<0,0001
Complicaciones intrahospitalarias (primeros 15 días)				
Sistémicas	10,921 (4,107-29,035)	<0,0001*	4,634 (1,361-15,778)	0,014
Neurológicas	9,272 (4,553-18,883)	<0,0001*	6,609 (2,348-18,606)	<0,0001
Tratamiento en fase aguda				
Fibrinólisis IV	1,891 (0,938-3,813)	0,072**	-	-

*Análisis de regresión logística por pasos. Predicción global del modelo 88,6%.

** Variables incluidas en el modelo.

ERm, escala de Rankin modificada; IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II, antagonistas del receptor de la angiotensina II; IV, intravenosa.

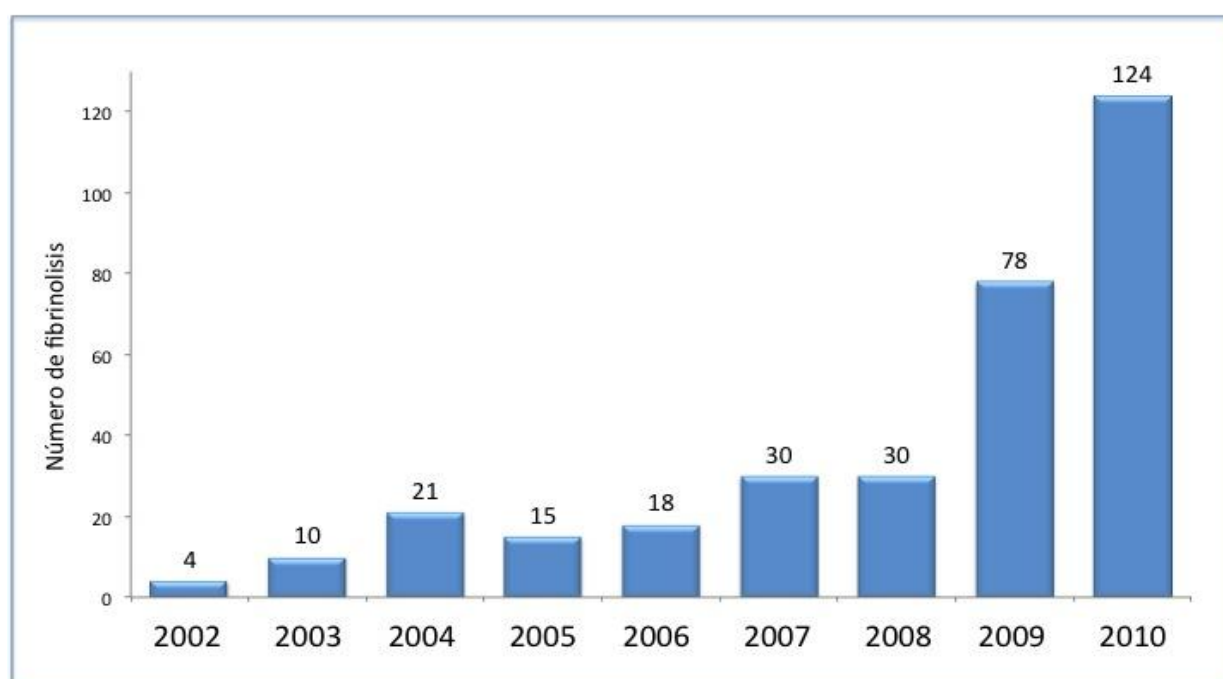
2. OBJETIVO 2: EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS Y LOS CUIDADOS APLICADOS EN LA FASE AGUDA DEL INFARTO CEREBRAL SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES, EN FUNCIÓN DEL SEXO.

2.1. IMPACTO DE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO INTRAVENOSO

La aplicación del tratamiento fibrinolítico IV con alteplasa (rtPA) se implantó en nuestro hospital en los últimos meses de 2002. Desde ese momento y hasta diciembre de 2010, un total de 330 pacientes recibieron fibrinólisis.

En la **Figura 11** se recogen la evolución de la utilización de rtPA iv a lo largo del tiempo. La edad media (DE) de los pacientes tratados fue de 67,1 (13,2) años y el 56,7% (n=187) eran hombres.

Figura 11. Fibrinólisis intravenosas realizadas en el HULP desde su implantación.



En este apartado analizaremos las diferencias entre el grupo de tratados y no tratados con fibrinólisis, por lo que seleccionaremos los años 2002-2010. Los datos basales, el subtipo de infarto cerebral y la gravedad del mismo según el tratamiento con fibrinólisis IV se muestran en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Datos basales, subtipo de infarto cerebral y gravedad del mismo en los pacientes tratados y no tratados con fibrinólisis intravenosa (años 2002-2010).

<i>Variable</i>	Fibrinólisis IV (n = 330)	No Fibrinólisis (n = 2262)	P
<i>Datos demográficos, FRV y comorbilidades</i>			
Edad, media (DE), años	67,1 (13,2)	69 (13,2)	0,008
Sexo femenino, n (%)	143 (44,3)	939 (41,5)	0,531
ERm previa >0, n (%)	63 (19,1)	504 (22,3)	0,190
Hipertensión arterial, n (%)	210 (63,6)	1447 (64)	0,906
Diabetes mellitus, n (%)	77 (23,3)	617 (27,3)	0,131
Dislipemia, n (%)	123 (37,3)	750 (33,2)	0,139
Vasculopatía periférica, n (%)	6 (1,8)	128 (5,7)	0,003
Fibrilación auricular, n (%)	51 (15,4)	348 (15,4)	0,974
Cardiopatía isquémica, n (%)	58 (17,6)	305 (13,5)	0,045
Valvulopatía, n (%)	14 (4,2)	134 (5,9)	0,219
Drogas de abuso, n (%)	2 (0,6)	14 (0,6)	0,978
Tabaquismo, n (%)	81 (24,5)	504 (22,3)	0,358
Abuso de Alcohol, n (%)	32 (9,7)	291 (12,9)	0,104
Infarto cerebral previo, n (%)	24 (7,3)	297 (13,1)	0,018
Hemorragia cerebral previa, n (%)	0 (0)	35 (1,5)	0,023
AIT previo, n (%)	19 (5,8)	145 (6,4)	0,685
<i>Tratamientos previos</i>			
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	110 (33,3)	651 (28,8)	0,090
Anticoagulantes, n (%)	7 (2,1)	166 (7,3)	<0,0001
Estatinas, n (%)	82 (24,8)	447 (19,8)	0,032
IECAs, n (%)	64 (19,4)	428 (18,9)	0,838
ARA-II, n (%)	41 (12,4)	218 (9,6)	0,115
<i>Subtipo etiológico de infarto cerebral</i>			
Aterotrombótico, n (%)	98 (29,7)	499 (22,1)	0,002
Cardioembólico, n (%)	114 (34,5)	598 (26,4)	0,002
Lacunar, n (%)	28 (8,5)	714 (31,6)	<0,0001
Indeterminado, n (%)	76 (23)	363 (16)	0,002
Inhabitual, n (%)	14 (4,2)	88 (3,9)	0,759
<i>Gravedad del infarto cerebral</i>			
Escala Canadiense, mediana (RIC)	6,5 (4,5)	8,5 (3,5)	<0,0001
Ictus grave (EC ≤ 6), n (%)	156 (47,3)	574 (25,4)	<0,0001

FRV: Factor de riesgo vascular, DE: desviación estándar; ERm: escala de Rankin modificada, AIT: ataque isquémico transitorio, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II, RIC: rango intercuartílico.

Los pacientes del grupo tratamiento eran más jóvenes, tenían con menos frecuencia vasculopatía periférica, IC previo y hemorragia cerebral previa, mientras que tenían más frecuentemente cardiopatía isquémica. En cuanto al tratamiento previo, los pacientes que recibieron fibrinólisis IV estaban menos frecuentemente recibiendo anticoagulantes pero más frecuentemente tratados con estatinas. Además, el subtipo etiológico de infarto cerebral también difirió en ambos grupos, observándose más frecuencia de IC aterotrombótico, cardioembólico e indeterminado en el grupo de fibrinólisis IV y menos de etiología lacunar. La gravedad del ictus según la EC fue significativamente peor en el grupo que no recibió tratamiento fibrinolítico (**Tabla 10**).

2.1.1. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO EN EL INFARTO CEREBRAL: ANÁLISIS DE PROPENSIÓN.

Como se observa en la **Tabla 10**, los dos grupos estudiados en función del tratamiento fibrinolítico no eran homogéneos, existiendo numerosas diferencias en cuanto a los datos basales, tratamientos previos al IC; subtipo etiológico y gravedad.

Con el fin de homogenizar las características de los dos grupos de tratamiento, antes de analizar el efecto del rtPA IV en la evolución del infarto según el sexo, realizamos un análisis de propensión. Para dicho análisis modelamos un análisis de regresión logística que nos determinara aquellas variables asociadas de manera independiente al “ser tratado” con fibrinólisis IV (**Tabla 11**). Dicho análisis mostró que la mayor edad (OR 0,982; IC 95%: 0,974-0,991), la vasculopatía periférica (OR 0,340; IC 95% 0,147-0,789), el IC previo (OR 0,568; IC 95%: 0,362-0,893), el tratamiento con anticoagulantes previo al ictus (OR 0,224; IC 95%: 0,102-0,491) y el subtipo etiológico lacunar (OR 0,261; IC 95%: 0,173-0,395) eran factores relacionados con una menor probabilidad de uso del rtPA IV. Sin embargo, el tratamiento previo con estatinas (OR 1,676; IC 95% 1,250-2,246) y ARA-II (OR 1,554; IC 95%: 1,061-2,274) eran factores asociados con mayor probabilidad de tratamiento.

Tabla 11. Factores asociados al tratamiento fibrinolítico (2002-2010). Modelo de regresión logística.

Variable	OR crudas		OR ajustadas*	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Datos demográficos, FRV y comorbilidades				
Edad	0,989 (0,980-0,997)	0,008**	0,982 (0,974-0,991)	<0,0001
Sexo femenino	1,077 (0,853-1,360)	0,531**	-	-
ERm previa>0	0,823 (0,615-1,102)	0,190**	-	-
Hipertensión arterial	0,986 (775-1,253)	0,906		
Diabetes mellitus	0,811 (0,619-1,064)	0,131**	-	-
Dislipemia	1,198 (0,943-1,452)	0,139**	-	-
Vasculopatía periférica	0,309 (0,135-0,706)	0,003**	0,303 (0,132-0,696)	0,005
Fibrilación auricular	1,005 (0,730-1,384)	0,974		
Cardiopatía isquémica	1,368 (1,005-1,862)	0,045**	-	-
Valvulopatía	0,704 (0,401-1,235)	0,219		
Drogas de abuso	0,979 (0,222-4,327)	0,978		
Tabaquismo	1,135 (0,867-1,486)	0,358		
Abuso de Alcohol	0,727 (0,495-1,069)	0,104**	-	-
Infarto cerebral previo	0,519 (0,337-0,800)	0,003**	0,570 (0,366-0,887)	0,013
Hemorragia cerebral previa	0,985 (0,979-0,990)	0,023**	-	-
AIT previo	0,892 (0,545-1,460)	0,649		
Tratamientos previos				
Antiagregantes plaquetarios	1,237 (0,967-1,583)	0,090**	-	-
Anticoagulantes	0,274 (0,127-0,588)	<0,0001**	0,251 (0,115-0,544)	<0,0001
Estatinas	1,343 (1,025-1,759)	0,032**	2,140 (1,605-2,852)	0,001
IECAs	1,031 (0,770-1,381)	0,838		
ARA-II	1,330 (0,932-1,898)	0,115**	1,916 (1,313-2,796)	0,001
Subtipo etiológico de infarto cerebral				
Aterotrombótico	1,492 (1,155-1,928)	0,002**	-	-
Cardioembólico	1,469 (1,149-1,877)	0,002**	-	-
Lacunar	0,201 (0,135-0,299)	<0,0001**	0,242 (0,161-0,364)	<0,0001
Indeterminado	1,565(1,183-2,071)	0,002**	-	-
Inhabitual	1,095 (0,615-1,947)	0,759		
Gravedad del infarto cerebral				
Ictus grave (EC≤6)	2,637 (2,082-3,338)	<0,0001**	2,093 (1,633-2,683)	<0,0001

*Análisis de regresión logística por pasos. Predicción global del modelo 90,8%.

** Variables incluidas en el modelo.

ERm, escala de Rankin modificada; IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II, antagonistas del receptor de la angiotensina II.

A partir del modelo de regresión logística de la **Tabla 11** se generó la probabilidad de recibir tratamiento fibrinolítico para cada paciente, los que denominamos la puntuación de propensión.

Posteriormente se realizó un estudio “caso-control” donde los “casos” fueron los pacientes tratados con trombólisis y los “controles” aquellos que no recibieron dicho tratamiento, emparejados según la puntuación de propensión. Con el fin de aumentar la potencia estadística se emparejó cada paciente del grupo tratado con cinco pacientes del grupo control. Además, para mantener la máxima homogeneidad entre sexos, se emparejaron los hombres y mujeres por separado. Es decir, a cada hombre y cada mujer del grupo fibrinólisis se les asignaron cinco controles.

Una vez realizado el emparejamiento según el análisis de propensión, se llevó a cabo un análisis comparativo entre los pacientes del grupo tratamiento y sus controles. En total se incluyeron 1980 pacientes, 330 tratados con fibrinólisis y 1650 sin dicho tratamiento. Los datos basales se recogen en la **Tabla 12**. Tras el emparejamiento por la puntuación de la propensión mejoró la homogeneidad entre grupos, ya que disminuyó considerablemente el número de variables con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos que se observaban en la **Tabla 10**. Sin embargo, aunque desaparecieron diferencias en variables clave como la edad y la gravedad al ingreso, persistieron algunas diferencias entre grupos, sobre todo en los tratamientos previos y la frecuencia de infartos lacunares (**Tabla 12**).

Tabla 12. Datos basales, subtipo de infarto cerebral y gravedad del mismo en los pacientes tratados y no tratados con fibrinólisis intravenosa tras ser pareados por el análisis de propensión (años 2002-2010).

Variable	Muestra pareada por análisis de propensión (2002-2010)		
	Fibrinólisis IV (n = 330)	No Fibrinólisis (n = 1650)	P
Datos demográficos, FRV y comorbilidades			
Edad, media (DE), años	67,1 (13,2)	67,2 (14,2)	0,255
Sexo femenino, n (%)	143 (43,3)	715 (43,3)	>0,999
ERm previa >0, n (%)	63 (19,1)	302 (18,3)	0,736
Hipertensión arterial, n (%)	210 (63,6)	1009 (61,2)	0,387
Diabetes mellitus, n (%)	77 (23,3)	424 (25,7)	0,367
Dislipemia, n (%)	123 (37,3)	525 (31,8)	0,054
Vasculopatía periférica, n (%)	6 (1,8)	38 (2,3)	0,585
Fibrilación auricular, n (%)	51 (15,5)	284 (17,2)	0,437
Cardiopatía isquémica, n (%)	58 (17,6)	230 (13,9)	0,087
Valvulopatía, n (%)	14 (4,2)	96 (5,8)	0,254
Drogas de abuso, n (%)	2 (0,6)	17 (1)	0,756
Tabaquismo, n (%)	81 (24,5)	403 (24,4)	0,552
Abuso de Alcohol, n (%)	32 (9,7)	212 (12,8)	0,112
Infarto cerebral previo, n (%)	24 (7,3)	153 (9,3)	0,245
Hemorragia cerebral previa, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
AIT previo, n (%)	19 (5,8)	97 (5,9)	0,932
Tratamientos previos			
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	110 (33,3)	455 (27,6)	0,034
Anticoagulantes, n (%)	7 (2,1)	53 (3,2)	0,291
Estatinas, n (%)	82 (24,8)	310 (18,8)	0,012
IECAs, n (%)	64 (19,4)	243 (14,7)	0,033
ARA-II, n (%)	41 (12,4)	147 (8,9)	0,047
Subtipo etiológico de infarto cerebral			
Aterotrombótico, n (%)	98 (29,7)	576 (34,9)	0,068
Cardioembólico, n (%)	114 (34,5)	569 (34,5)	0,983
Lacunar, n (%)	28 (8,5)	50 (2)	<0,0001
Indeterminado, n (%)	76 (23)	362 (21,9)	0,663
Inhabitual, n (%)	14 (4,2)	93 (5,6)	0,307
Gravedad del infarto cerebral			
Escala Canadiense, mediana (RIC)	6,5 (4,5)	6,5 (5,5)	0,123
Ictus grave (EC ≤ 6)	156 (47,3)	765 (46,4)	0,762

ERm, escala de Rankin modificada; IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II, antagonistas del receptor de la angiotensina II.

La **Tabla 13** muestra que las complicaciones sistémicas, sobre todo la neumonía y la insuficiencia respiratoria fueron más frecuentes en el grupo que no recibió fibrinólisis.

Tabla 13. Complicaciones intrahospitalarias, evolución a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurra primero) y destino al alta en los pacientes tratados y no tratados con fibrinólisis intravenosa tras ser pareados por el análisis de propensión (años 2002-2010).

Variable	Muestra pareada por análisis de propensión (2002-2010)		
	Fibrinólisis IV (n = 330)	No Fibrinólisis (n = 1650)	P
Complicaciones en los primeros 15 días			
Complicaciones sistémicas, n (%)	52 (15,8)	402 (24,4)	0,001
Neumonía, n (%)	34 (10,3)	269 (16,3)	0,006
Insuficiencia respiratoria, n (%)	13 (3,9)	147 (8,9)	0,002
Insuficiencia renal, n (%)	8 (2,4)	49 (86)	0,589
Infección del tracto urinario, n (%)	8 (2,4)	68 (4,1)	0,143
Cardiopatía isquémica, n (%)	1 (0,3)	19 (1,2)	0,230
Complicaciones neurológicas, n (%)	74 (22,4)	354 (21,5)	0,696
Edema cerebral, n (%)	39 (11,8)	155 (9,4)	0,176
Transformación hemorrágica, n (%)	33 (10)	117 (7,1)	0,068
Coma, n (%)	13 (3,9)	133 (8,1)	0,009
Ictus en evolución, n (%)	12 (3,6)	87 (5,3)	0,213
Convulsiones, n (%)	10 (3)	30 (1,8)	0,153
Recurrencia precoz, n (%)	7 (2,1)	32 (1,9)	0,828
Complicaciones intrahospitalarias			
Complicaciones sistémicas, n (%)	55 (16,7)	401 (24,3)	0,003
Complicaciones neurológicas, n (%)	82 (24,8)	391 (23,7)	0,654
Evolución			
Mortalidad en los primeros 15 días, n (%)	24 (7,3)	180 (10,9)	0,047
Mortalidad hospitalaria, n (%)	31 (9,4)	214 (13)	0,072
ERm>2 a los 15 días o alta, n (%)	141 (42,7)	891 (54)	<0,0001
Días de estancia, media (DE)	11,9 (12,8)	13,3 (11)	0,051
Destino al alta*			
Domicilio, n (%)	204 (68)	917 (63,3)	0,121
Rehabilitación, n (%)	63 (21,1)	331 (23)	0,461
Larga estancia, n (%)	30 (10)	188 (13,1)	0,148

* Sólo los supervivientes. ERm: escala de Rankin modificada; DE: desviación estándar.

Las complicaciones neurológicas fueron similares en ambos grupos excepto el coma, que fue más frecuente en el grupo no tratado. En cuanto a la evolución a los 15 días, los pacientes no tratados con fibrinólisis presentaron peor evolución (ERm>2) (54% vs. 42,7% $P<0,0001$). La mortalidad en los primeros 15 días fue menor en el grupo tratado (7,3% vs. 10,9%, $P=0,047$). La mortalidad intrahospitalaria, estancia media y destino al alta fue similar en ambos grupos (**Tabla 13**).

2.1.2. ANÁLISIS DE PROPENSIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO: DIFERENCIAS ENTRE MUJERES Y HOMBRES.

Tras dividir la muestra en dos grupos según el tratamiento fibrinolítico, basándonos en el análisis de propensión, nos propusimos estudiar el efecto del tratamiento fibrinolítico sobre la evolución del IC. El fin era estudiar si dicho tratamiento tenía un efecto más beneficio en el sexo femenino.

En el grupo tratado con fibrinólisis, el 43,3% (143/330) fueron mujeres, persistiendo el mismo porcentaje de mujeres en el grupo no tratado (43,3%, 715/1650). En cuanto a los FRV y las comorbilidades (**Tabla 14**), en el grupo de fibrinólisis las mujeres tuvieron menos frecuencia de CI (11,2% vs. 21,9%, $P=0,008$) y de abuso de alcohol (2,1% vs. 15,5%, $P<0,0001$). En el grupo no tratado, se observaron más diferencias entre sexos, presentando las mujeres peor situación basal (21,% vs. 16,1%, $P=0,010$), mayor frecuencia de HTA (64,3% vs. 58,7%, $P=0,020$) y FA (20,8% vs. 14,4% $P=0,001$), pero menor frecuencia de DL (29% vs. 34%, $P=0,029$), vasculopatía periférica (0,6% vs. 3,6%, $P<0,0001$), CI (11% vs. 16,1%, $P=0,003$), drogas de abuso (0,4% vs. 1,5%, $P=0,046$) y tabaquismo (11,3% vs. 34,4%, $P<0,0001$).

Los tratamientos previos se distribuyeron por igual entre sexos en el grupo tratado con fibrinólisis. En el grupo no tratado también fueron similares excepto el tratamiento anticoagulante que fue menos frecuente en las mujeres que en los hombres (2% vs. 4,2%, $P=0,012$) (**Tabla 14**).

En cuanto al subtipo etiológico de ictus, en el grupo tratado los infartos de etiología aterotrombótica fueron menos frecuentes en las mujeres (22,4% vs. 35,3%, $P=0,011$). En el grupo de tratamiento se observó también una menor frecuencia de infartos aterotrombóticos en las mujeres (29,7% vs. 38,9%, $P<0,0001$), mientras que los infartos cardioembólicos fueron más frecuentes en las mujeres que en los hombres (39,9% vs. 30,4%, $P<0,0001$) (**Tabla 14**).

Tabla 14. Datos basales, subtipo de infarto cerebral y gravedad del mismo en los pacientes tratados y no tratados con fibrinólisis intravenosa tras ser pareados por el análisis de propensión (años 2002-2010). Diferencias entre sexos.

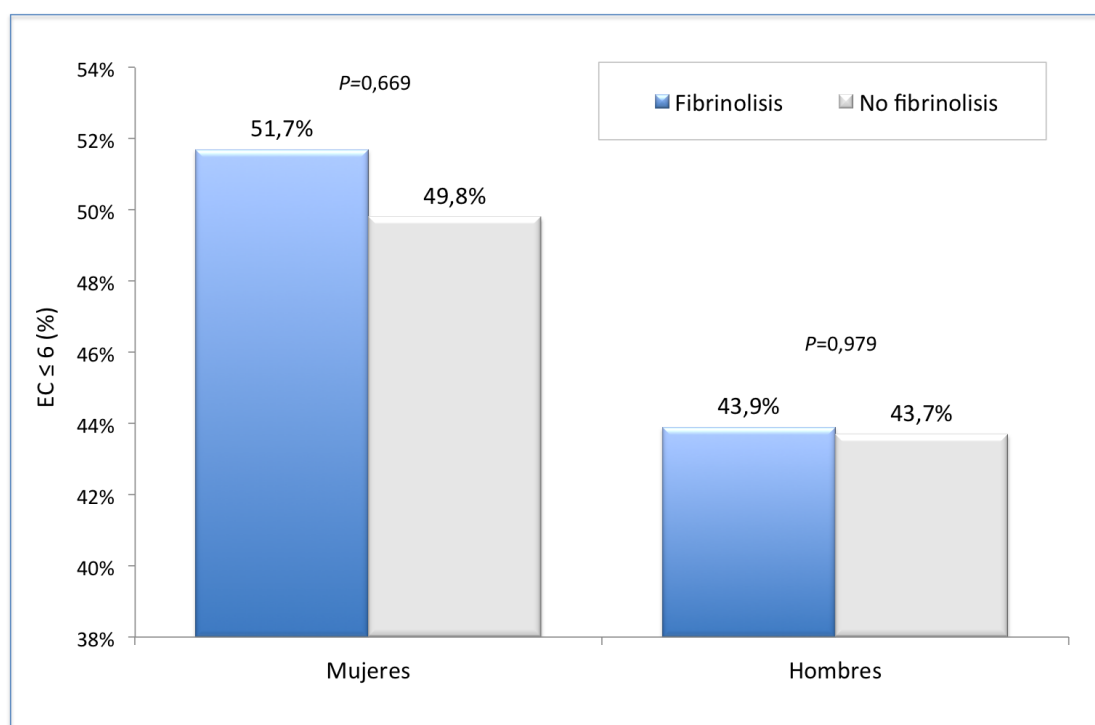
Variable	Muestra pareada por análisis de propensión (2002-2010)					
	Fibrinólisis IV (n = 330)			No Fibrinólisis (n = 1650)		
	Mujeres (n = 143) (43,3%)	Hombres (n = 187) (56,7%)	P	Mujeres (n = 715) (43,3%)	Hombres (n = 935) (56,7%)	P
Datos demográficos, FRV y comorbilidades						
Edad, media (DE), años	68,4 (13,9)	66,1 (12,6)	0,118	69,3 (14,7)	65,5 (13,6)	<0,0001
ERm previa>0, n (%)	26 (18,2)	37 (19,8)	0,713	151 (21,1)	151 (16,1)	0,010
Hipertensión arterial, n (%)	92 (64,3)	118 (55,2)	0,817	460 (64,3)	549 (58,7)	0,020
Diabetes mellitus, n (%)	30 (21)	47 (25,1)	0,337	195 (27,3)	229 (24,5)	0,200
Dislipemia, n (%)	58 (40,6)	65 (34,8)	0,280	207 (29)	318 (34)	0,029
Vasculopatía periférica, n (%)	1 (0,7)	5 (2,7)	0,183	4 (0,6)	34 (3,6)	<0,0001
Fibrilación auricular, n (%)	28 (19,6)	23 (12,3)	0,070	149 (20,8)	135 (14,4)	0,001
Cardiopatía isquémica, n (%)	16 (11,2)	41 (21,9)	0,008	79 (11)	151 (16,1)	0,003
Valvulopatía, n (%)	8 (5,6)	6 (3,2)	0,287	50 (7)	46 (4,9)	0,075
Drogas de abuso, n (%)	0 (0)	2 (1,1)	0,215	3 (0,4)	14 (1,5)	0,046
Tabaquismo, n (%)	26 (18,2)	55 (29,4)	0,019	81 (11,3)	322 (34,4)	<0,0001
Abuso de Alcohol, n (%)	3 (2,1)	29 (15,5)	<0,0001	16 (2,2)	196 (21)	<0,0001
Infarto cerebral previo, n (%)	7 (4,9)	17 (9,1)	0,146	70 (9,8)	83 (8,9)	0,526
Hemorragia cerebral previa, n (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
AIT previo, n (%)	8 (5,6)	11 (5,9)	0,911	35 (4,9)	62 (6,6)	0,137
Tratamientos previos						
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	43 (30,1)	67 (35,8)	0,271	202 (28,3)	253 (27,1)	0,591
Anticoagulantes, n (%)	2 (1,4)	5 (2,7)	0,426	14 (2)	39 (4,2)	0,012
Estatinas, n (%)	35 (24,5)	47 (25,1)	0,891	132 (18,5)	178 (19)	0,767
IECAs, n (%)	26 (18,2)	38 (20,3)	0,626	92 (12,9)	151 (16,1)	0,062
ARA-II, n (%)	16 (11,2)	25 (13,4)	0,552	68 (9,5)	79 (8,4)	0,453
Subtipo etiológico de infarto cerebral						
Aterotrombótico, n (%)	32 (22,4)	66 (35,3)	0,011	212 (29,7)	364 (38,9)	<0,0001
Cardioembólico, n (%)	57 (39,9)	57 (30,5)	0,076	285 (39,9)	284 (30,4)	<0,0001
Lacunar, n (%)	8 (5,6)	20 (10,7)	0,099	15 (2,1)	35 (3,7)	0,053
Indeterminado, n (%)	37 (25,9)	39 (20,9)	0,283	166 (23,2)	196 (21)	0,273
Inhabitual, n (%)	9 (6,3)	5 (2,7)	0,106	37 (5,2)	56 (6)	0,477
Gravedad del infarto cerebral						
Escala Canadiense, mediana (RIC)	6 (4,5)	7 (4)	0,368	6,5 (5)	7 (5,5)	<0,0001

FRV: Factor de riesgo vascular, DE: desviación estándar; ERm: escala de Rankin modificada, AIT: ataque isquémico transitorio, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II, RIC: rango intercuartílico

La gravedad del infarto cerebral según la mediana (RIC) de la EC fue ligeramente mayor en las mujeres del grupo de fibrinólisis, aunque esta diferencia no fue

estadísticamente significativa (6 (4,5) vs. 7(4), $P=0,368$). Sin embargo, en el grupo control, dicha diferencia, aunque de la misma magnitud que en grupo tratamiento, sí alcanzó la significación estadística (6,5 (5) vs. 7 (5,5), $P<0,0001$). (**Tabla 14**).

Figura 12. Muestra pareada por análisis de propensión (2002-2010). Infarto cerebral grave ($EC \leq 6$) en mujeres y hombres tratados y no tratados con fibrinólisis intravenosa.



La figura muestra el porcentaje de pacientes con infarto cerebral grave ($EC \leq 6$) al ingreso en mujeres y hombres tratados y no tratados con fibrinólisis IV. Entre las mujeres, la gravedad en los dos grupos de tratamiento fue similar ($P=0,669$), así como entre los hombres ($P=0,979$). Entre los pacientes no tratados, las mujeres presentaron ictus más graves que los hombres ($P=0,015$). Sin embargo, entre los tratados no hubo diferencias entre hombres y mujeres ($P=0,154$).

Teniendo en cuenta el porcentaje de ictus graves ($EC \leq 6$) (**Figura 12**), no hubo diferencias de gravedad entre las mujeres tratadas o no con fibrinólisis, así como tampoco se observaron entre los hombres. Al comparar hombres y mujeres, el porcentaje de ictus graves fue menor en los hombres que en las mujeres en el grupo

de fibrinólisis, aunque no alcanzó la significación estadística (43,9% vs. 51,7%, $P=0,154$). En el grupo sin fibrinólisis estas diferencias, siendo incluso menores, sí alcanzaron la significación estadística (49,8% vs. 43,7%, $P=0,015$).

Tabla 15. Complicaciones intrahospitalarias, evolución y destino al alta en pacientes tratados y no tratados con fibrinólisis intravenosa tras ser pareados por análisis de propensión (años 2002-2010). Diferencias entre sexos.

Variable	Muestra pareada por análisis de propensión (2002-2010)					
	Fibrinólisis IV (n = 330)			No Fibrinólisis (n = 1650)		
	Mujeres (n = 143) (43,3%)	Hombres (n = 187) (56,7%)	P	Mujeres (n = 715) (43,3%)	Hombres (n = 935) (56,7%)	P
Complicaciones (primeros 15 días)						
Complicaciones sistémicas, n (%)	24 (16,8)	28 (15)	0,655	203 (28,4)	199 (21,3)	0,001
Neumonía, n (%)	11 (7,7)	23 (12,3)	0,172	131 (18,3)	138 (14,8)	0,052
Insuficiencia respiratoria, n (%)	4 (2,8)	9 (4,8)	0,351	71 (9,9)	76 (8,1)	203
Insuficiencia renal, n (%)	4 (2,8)	4 (2,1)	0,700	20 (2,8)	29 (3,1)	0,718
Infección del tracto urinario, n (%)	6 (4,2)	2 (1,1)	0,081	47 (6,6)	21 (2,2)	<0,0001
Cardiopatía isquémica, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	0,433	7 (1)	12 (1,3)	0,566
Complicaciones neurológicas, n (%)	35 (24,5)	39 (20,9)	0,435	168 (23,5)	186 (19,9)	0,077
Edema cerebral, n (%)	19 (13,3)	20 (10,7)	0,470	69 (9,7)	86 (9,2)	0,755
Transformación hemorrágica, n (%)	17 (11,9)	16 (8,6)	0,317	51 (7,1)	66 (7,1)	0,954
Coma, n (%)	6 (4,2)	7 (3,7)	0,834	72 (10,1)	61 (6,5)	0,009
Ictus en evolución, n (%)	6 (4,2)	6 (3,2)	0,635	46 (6,4)	41 (4,4)	0,065
Convulsiones, n (%)	6 (4,2)	4 (2,1)	0,340	13 (1,8)	17 (1,8)	>0,999
Recurrencia precoz, n (%)	4 (2,8)	3 (1,6)	0,472	9 (1,3)	23 (2,5)	0,080
Complicaciones intrahospitalarias						
Complicaciones sistémicas, n (%)	25 (17,5)	30 (16)	0,728	205 (28,7)	202 (21,6)	0,001
Complicaciones neurológicas, n (%)	39 (27,3)	43 (23)	0,373	184 (25,7)	207 (22,1)	0,090
Evolución						
Mortalidad en los primeros 15 días, n (%)	13 (9,1)	11 (5,9)	0,266	87 (12,2)	93 (9,9)	0,152
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	13 (9,1)	18 (9,6)	0,869	101 (14,1)	113 (12,1)	0,222
ERm>2 a los 15 días o alta, n (%)	65 (45,5)	76 (40,6)	0,381	464 (64,9)	427 (45,7)	<0,0001
Días de estancia, media (DE)	13 (15,3)	11,2 (10,5)	0,217	14 (10,9)	12,8 (11,1)	0,037
Destino al alta*						
Domicilio, n (%)	84 (64,6)	120 (70,6)	0,272	367 (59,3)	550 (66,3)	0,006
Rehabilitación, n (%)	28 (21,5)	35 (20,7)	0,862	142 (23,1)	189 (23)	0,966
Larga estancia, n (%)	16 (12,3)	14 (8,3)	0,251	106 (17,2)	82 (10)	<0,0001

* Sólo los supervivientes

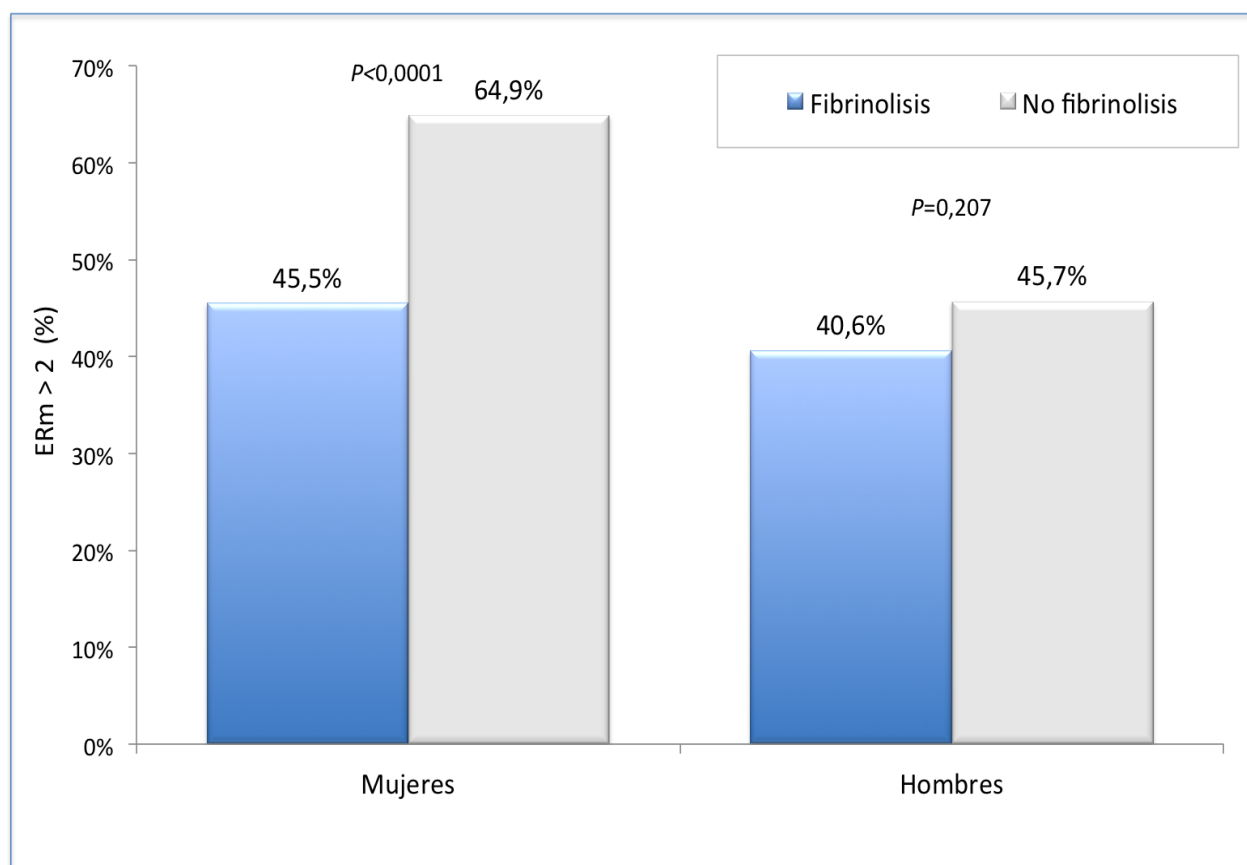
TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; ERm: escala de Rankin modificada.

Las complicaciones intrahospitalarias, así como la mortalidad intrahospitalaria, la estancia media y el destino al alta fue similar entre sexos en el grupo de tratamiento fibrinolítico (**Tabla 15**).

Sin embargo, en el grupo que no recibió fibrinólisis, las mujeres presentaron con mayor frecuencia complicaciones sistémicas en los primeros 15 días de ingreso (28,4% vs. 21,3%, $P=0,001$) que, analizadas por tipo de complicación, alcanzó la significación estadística sólo en el caso de las infecciones del tracto urinario (6,6% vs. 2,2%, $P<0,0001$). Las complicaciones neurológicas en general tendieron a ser más frecuentes en las mujeres (23,5% vs. 19,9%, $P=0,077$), siendo el coma la única que fue estadísticamente significativa (10,1% vs. 6,5%, $P=0,009$). La mortalidad fue similar entre hombres y mujeres aunque la estancia media (DE) fue mayor en las mujeres (14 (10,9) vs. 12,8 (11,1), $P=0,037$). Las mujeres del grupo que no recibió tratamiento fibrinolítico fueron derivadas a su domicilio con menor frecuencia que los hombres (59,3% vs. 66,3%, $P=0,006$) mientras que fueron remitidas con mayor frecuencia a centros de larga estancia (17,2% vs. 10%, $P<0,0001$) (**Tabla 15**).

Cuando analizamos la evolución a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero), teniendo en cuenta como evolución desfavorable si $ERm>2$ (**Figura 13**), dentro del grupo de los hombres, no hubo diferencias fueran o no tratados con fibrinólisis ($P=0,207$). Sin embargo, las mujeres que no recibieron tratamiento fibrinolítico tuvieron una evolución estadísticamente peor que las tratadas ($P<0,0001$). En el grupo de tratamiento fibrinolítico las mujeres presentaron esta evolución desfavorable en un 5% más que hombres (45,5% vs. 40,6%, $P=0,381$). Sin embargo, en el grupo que no recibió tratamiento fibrinolítico este porcentaje se incrementó hasta casi el 20% (64,9% vs. 45,7%, $P<0,0001$) (**Figura 13**).

Figura 13. Muestra pareada por análisis de propensión (2002-2010). Evolución desfavorable ($ERm > 2$) a los 15 días/ alta hospitalaria (lo que ocurra primero) en mujeres y hombres tratados y no tratados con fibrinólisis intravenosa.



La figura muestra el porcentaje de pacientes con evolución desfavorable ($ERm < 2$) en mujeres y hombres tratados y no tratados con fibrinólisis IV. Entre las mujeres hubo más proporción de evolución desfavorable en el grupo sin fibrinólisis que en el grupo de tratamiento ($P < 0,0001$). Sin embargo, entre los hombres, el porcentaje de evolución desfavorable en los dos grupos de tratamiento fue similar ($P = 0,207$). Además, entre los pacientes no tratados, las mujeres presentaron peor evolución que los hombres ($P < 0,0001$). Sin embargo, entre los tratados no hubo diferencias entre hombres y mujeres ($P = 0,381$).

2.1.3. ANÁLISIS DE PROPENSIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO: FACTORES ASOCIADOS A EVOLUCIÓN DESFAVORABLE.

Por último, realizamos un análisis de regresión logística para establecer los factores asociados a peor evolución a los 15 días o alta (lo que ocurriera primero) en los pacientes tratados y no tratados con fibrinólisis, con el fin de estudiar si el sexo femenino se asociaba de manera distinta a la evolución según se administrara dicho tratamiento (**Tabla 16**).

Resultados

Tabla 16. Análisis de propensión (2002-2 10) Modelo multivariante de los factores asociados a evolución desfavorable (ERm>2).

Variable	Tratamiento fibrinolítico (n = 330)				No tratamiento fibrinolítico (n = 1650)			
	OR crudas		OR ajustadas*		OR crudas		OR ajustadas*	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<i>Datos demográficos, FRV y comorbilidades</i>								
Edad	1,027 (1,009-1,046)	0,003**	-	-	1,059 (1,050-1,068)	<0,0001**	1,024 (1,013-1,035)	<0,0001
Sexo femenino	1,217 (0,784-1,890)	0,381**	1,044 (0,575-1,895)	0,888	2,199 (1,800-2,687)	<0,0001**	2,195 (1,655-2,911)	<0,0001
ERm previa>0	2,420 (1,380-4,244)	0,002**	2,321 (1,111-4,848)	0,025	4,909 (3,597-6,701)	<0,0001**	4,238 (2,788-6,441)	<0,0001
Hipertensión arterial	1,483 (0,936-2,348)	0,092**	-	-	1,558 (1,277-1,902)	<0,0001**	-	-
Diabetes mellitus	0,761 (0,451-1,284)	0,305	-	-	1,364 (1,090-1,706)	0,007**	-	-
Dislipemia	0,873 (0,555-1,373)	0,557	-	-	0,859 (0,698-1,058)	0,152**	-	-
Vasculopatía periférica	0,665 (0,120-3,385)	0,639	-	-	3,271 (1,490-7,178)	0,002**	-	-
Fibrilación auricular	4,447 (2,296-8,614)	<0,0001**	2,960 (1,218-7,191)	0,017	2,326 (1,765-3,065)	<0,0001**	-	-
Cardiopatía isquémica	1,841 (1,039-3,259)	0,035**	-	-	1,357 (1,021-1,803)	0,035**	-	-
Valvulopatía	1,835 (0,622-5,412)	0,265	-	-	1,674 (1,086-2,580)	0,019**	-	-
Drogas de abuso	0,570 (0,519-0,626)	0,220	-	-	0,180 (0,051-0,628)	0,003**	-	-
Tabaquismo	0,898 (0,539-1,493)	0,677	-	-	0,504 (0,401-0,633)	<0,0001**	-	-
Abuso de Alcohol	0,909 (0,433-1,908)	0,800	-	-	0,600 (0,448-0,802)	0,001**	-	-
Infarto cerebral previo	0,529 (0,213-1,311)	0,163**	-	-	2,611 (1,795-3,797)	<0,0001**	-	-
AIT previo	1,914 (0,749-4,892)	0,169**	-	-	0,901 (0,597-1,358)	0,617	-	-
<i>Tratamientos previos</i>								
Antiagregantes	1,181 (0,745-1,874)	0,479	-	-	1,436 (1,153-1,788)	0,001**	-	-
Anticoagulantes	3,438 (0,657-17,982)	0,121**	-	-	5,848 (2,625-13,031)	<0,0001**	2,536 (0,965-6,663)	0,059
Estatinas	0,933 (0,53-1,548)	0,790	-	-	0,734 (0,573-0,940)	0,014**	-	-
IECAs	1,440 (0,833-2,490)	0,190**	-	-	1,365 (1,034-1,801)	0,028**	-	-
ARA-II	0,513 (0,252-1,046)	0,063**	-	-	0,630 (0,448-	0,008**	0,634 (0,394-	0,061

Resultados

					0,887)		1,022)	
<i>Subtipo etiológico de infarto cerebral*</i>								
Inhabitual	Referencia		-	-	Referencia		-	-
Lacunar4	4,691 (0,996-22,083)	0,051	-	-	1,937 (1,227-3,059)	0,005	-	-
Aterotrombótico2	6,214 (1,330-29,026)	0,020	-	-	3,074 (1,943-4,863)	<0,0001	-	
Indeterminado5	1,636 (0,285-9,398)	0,581	-	-	3,996 (1,918-8,324)	<0,0001	-	-
Cardioembólico3	4,364 (0,913-20,863)	0,065	-	-	2,117 (1,318-3,400)	0,002	-	-
<i>Gravedad del infarto cerebral-I</i>								
Escala Canadiense	1	<0,0001**	0,607 (0,526-0,700)	<0,0001		<0,0001**	0,578 (0,541-0,617),	<0,0001
<i>Complicaciones (primeros 15 días)</i>								
Sistémicas	12,188 (5,294-28,057)	<0,0001**	4,419 (1,589-12,294)	0,004	11,574 (8,249-16,240)	<0,0001**	3,026 (1,958-4,678)	<0,0001
Neurológicas	11,576 (5,908-22,681)	<0,0001**	3,442 (1,559-7,599)	<0,0001	10,096 (7,113-14,331)	<0,0001**	3,641 (2,306-5,749)	<0,0001

*Análisis de regresión logística por pasos. Predicción global del modelo en el grupo de fibrinólisis 80,3% y en el de no fibrinólisis 84,4%.** Variables incluidas en el modelo. ERM, escala de Rankin modificada; IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II, antagonistas del receptor de la angiotensina II; IV, intravenosa.

Los factores que se asociaron significativamente a evolución desfavorable en el grupo de tratamiento fibrinolítico fueron la ERm previa >0 (OR 2,321; IC 95%: 1,111-4,848), FA (OR 2,960; IC 95% 1,218-7,191), $EC \leq 6$ (OR 5,521; IC 95%: 2,898-10,516), complicaciones sistémicas (OR 4,419; IC 95%: 1,589-12,294) y complicaciones neurológicas (OR 3,442; IC 95%: 1,559-7,599). La mayor puntuación en la EC se relacionó con menor probabilidad de evolución desfavorable (OR 0,607; IC 95%: 0,526-0,700). Sin embargo, el sexo femenino no se relacionó con la evolución en este grupo (**Tabla 16**).

Por el contrario, en el grupo que no recibió tratamiento fibrinolítico el sexo femenino sí se asoció a evolución desfavorable (OR 2,195; IC 95%: 1,655-2,911), junto a la mayor edad (OR 1,024; IC 95% 1,013-1,035), ERm previa >0 (OR 4,238; IC 95%: 2,788-6,441), complicaciones sistémicas (OR 3,026; IC 95%: 1,958-4,678) y complicaciones neurológicas (OR 3,641; IC 95%: 2,306-5,749). Una mayor puntuación en la EC se relacionó con menor probabilidad de evolución desfavorable (OR 0,578; IC 95%: 0,541-0,617) (**Tabla 16**).

2.2. IMPACTO DE LA IMPLANTACION DE UNA VÍA CLÍNICA DE ATENCIÓN AL PACIENTE CON ICTUS AGUDO.

En 2007 se implantó la VC de ictus en el Hospital Universitario La Paz (**Anexo I**). Se analizó el impacto de la VC en la evolución del IC en función del sexo del paciente. Para manejar datos lo más homogéneos posible se compararon los 4 años antes y los 4 años después de la implantación de la VC. Además, en segundo análisis, se estudió el efecto combinado de la VC y del tratamiento fibrinolítico.

2.2.1. EFECTO DE LA VÍA CLÍNICA DE ICTUS AGUDO SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL ICTUS, SEGÚN EL SEXO

En total se analizaron 2208 pacientes, 1048 pacientes incluidos antes de la entrada en vigor de la VC (2003-2006) y 1160 desde la entrada en vigor de la VC (2007-2010).

2.2.1.1. Datos basales, del infarto cerebral y pruebas diagnósticas realizada antes y después de la implantación de la Vía Clínica.

La **Tabla 17** muestra los datos basales, el subtipo de IC, la gravedad, tratamiento en fase aguda y las pruebas diagnósticas en los pacientes atendidos antes de la entrada en vigor de la VC y tras la implantación de la misma.

En cuanto a los antecedentes personales y FRV, antes de la VC las mujeres presentaban mayor edad (edad media [DE] 69,8 [13,4] vs. 67,9 [12,7], $P=0,016$), mayor frecuencia de antecedentes de HTA (69,9% vs. 58,5%, $P<0,0001$) y FA (19,1% vs. 11,4%, $P=0,001$). Los hombres, en cambio, presentaron con mayor frecuencia CI (16,7% vs. 9,9%, $P=0,002$) y arteriopatía periférica (8,1% vs. 2,9%, $P<0,0001$). Además, los hombres consumían tabaco con mayor frecuencia (32,3% vs. 9,7%, $P<0,0001$). Tras la implantación de la VC, las mujeres continuaban presentando una mayor edad que los hombres (edad media [DE] 70,3 [13,9] vs. 67,8 [3,1], $P=0,003$). Además, tenían una peor situación funcional basal ($ERm>0$: 29,6% vs. 23,4%, $P=0,019$), mayor frecuencia de FA (20,1% vs. 12,9%, $P<0,0001$) y valvulopatía cardíaca (8,9% vs. 4,5%, $P=0,003$). Los hombres tenían con mayor frecuencia CI (17,4% vs. 10,2%, $P=0,001$) y consumían con más frecuencia tabaco (29,2% vs. 14,8%, $P<0,0001$) y alcohol (18,9% vs. 2,4%, $P<0,0001$) (**Tabla 17**).

Respecto a los tratamientos previos que estaban recibiendo los pacientes, antes de la VC los IECAs fueron más frecuentes entre las mujeres (19,3% vs. 14,6%, $P=0,042$), así como el tratamiento anticoagulante (7,6% vs. 4,5%, $P=0,031$). En el grupo de VC las mujeres recibían con mayor frecuencia tratamiento con ARA-II (17% vs. 12,7%, $P=0,041$) (**Tabla 17**).

La gravedad del IC medida por la EC fue mayor en las mujeres que en los hombres tanto en el grupo pre-VC como en el post-VC. El porcentaje de pacientes con ictus grave ($EC \leq 6$) fue mayor en las mujeres en ambos grupos (39,1% vs. 26,7%, $P<0,0001$) (**Tabla 17**).

Tabla 17. Datos basales, subtipo de infarto cerebral, gravedad, tratamiento en fase aguda y pruebas diagnósticas en pacientes atendidos pre-Vía Clínica y post-Vía Clínica. Diferencias entre sexos.

Variable	No Vía Clínica (2003-2006) (n = 1048)			Vía Clínica (2007-2010) (n = 1160)		
	Mujeres (n = 445) (42,5%)	Hombres (n = 603) (57,5%)	P	Mujeres (n = 452) (39%)	Hombres (n = 708) (61%)	P
Datos demográficos, FRV y comorbilidades						
Edad, media (DE), años	69,8 (13,4)	67,9 (12,7)	0,016	70,3 (13,9)	67,8 (3,1)	0,003
ERm previa >0, n (%)	76 (17,1)	98 (16,3)	0,722	134 (29,6)	166 (26,4)	0,019
Hipertensión arterial, n (%)	311 (69,9)	353 (58,5)	<0,0001	298 (65,9)	451 (63,7)	0,439
Diabetes mellitus, n (%)	134 (30,1)	171 (28,4)	0,537	108 (23,9)	176 (24,9)	0,709
Dislipemia, n (%)	137 (30,8)	170 (28,2)	0,362	184 (40,7)	272 (38,4)	0,436
Arteriopatía periférica, n (%)	13 (2,9)	49 (8,1)	<0,0001	16 (3,5)	36 (5,1)	0,215
Fibrilación auricular, n (%)	85 (19,1)	69 (11,4)	0,001	91 (20,1)	91 (12,9)	0,001
Cardiopatía isquémica, n (%)	44 (9,9)	101 (16,7)	0,002	46 (10,2)	123 (17,4)	0,001
Valvulopatía, n (%)	33 (7,4)	22 (3,6)	0,007	40 (8,9)	32 (4,5)	0,003
Drogas de abuso, n (%)	0 (0)	6 (1)	0,042	2 (0,4)	9 (1,3)	0,218
Tabaquismo, n (%)	43 (9,7)	195 (32,3)	<0,0001	67 (14,8)	207 (29,2)	<0,0001
Abuso de Alcohol, n (%)	11 (2,5)	125 (20,7)	<0,0001	11 (2,4)	134 (18,9)	<0,0001
Infarto cerebral previo, n (%)	53 (11,9)	70 (11,6)	0,146	52 (11,5)	90 (12,7)	0,541
Hemorragia cerebral previa, n (%)	6 (1,3)	12 (2)	0,429	4 (0,9)	5 (0,7)	0,742
AIT previo, n (%)	24 (5,4)	38 (6,3)	0,538	24 (5,3)	56 (7,9)	0,088
Tratamientos previos						
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	133 (29,9)	168 (27,9)	0,473	117 (25,9)	204 (28,8)	0,277
Anticoagulantes, n (%)	34 (7,6)	27 (4,5)	0,031	44 (9,7)	53 (7,5)	0,177
Estatinas, n (%)	77 (17,3)	100 (16,6)	0,759	130 (28,8)	192 (27,2)	0,552
IECAs, n (%)	86 (19,3)	88 (14,6)	0,042	90 (19,9)	152 (21,5)	0,524
ARA-II, n (%)	34 (7,6)	36 (6)	0,284	77 (17)	90 (12,7)	0,041
Subtipo etiológico de infarto cerebral						
Aterotrombótico, n (%)	96 (22)	153 (25)	0,153	72 (16)	178 (25)	<0,0001
Cardioembólico, n (%)	153 (34)	129 (21)	<0,0001	157 (35)	176 (25)	<0,0001
Lacunar, n (%)	106 (24)	214 (36)	<0,0001	123 (27)	195 (28)	0,902
Indeterminado, n (%)	74 (17)	91 (15)	0,499	77 (17)	128 (18)	0,649
Inhabitual, n (%)	16 (3)	16 (3)	0,381	23 (5)	31 (4)	0,576
Gravedad del infarto cerebral						
Escala Canadiense, mediana (RIC)	8 (5)	8,5 (3)	<0,0001	8,5 (3,5)	8,5 (3)	0,043
Ictus grave (EC≤6), n (%)	174 (39,1)	161 (26,7)	<0,0001	132 (29,2)	178 (25,1)	0,127
Tratamientos en fase aguda						
Fibrinólisis IV, n (%)	27 (6,1)	30 (5)	0,441	100 (22,1)	148 (20,9)	0,621
Pruebas realizadas						
Neuroimagen, n (%)	445 (100)	603 (100)	-	452 (100)	708 (100)	-
Laboratorio, n (%)	445 (100)	603 (100)	-	452 (100)	708 (100)	-
UTSA*, n (%)	252 (58,9)	360 (62,6)	0,231	412 (91,4)	640 (91,4)	0,964
UTC*, n (%)	315 (73,6)	462 (80,3)	0,011	387 (85,8)	609 (87)	0,563
ETT, n (%)	60 (13,5)	102 (16,9)	0,129	240 (53,1)	384 (54,2)	0,704

*realizadas a partir de 1998.

FRV: Factor de riesgo vascular, DE: desviación estándar; ERm: escala de Rankin modificada, AIT: ataque isquémico transitorio, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II, RIC: rango intercuartílico, UTSA: ultrasonografía (ecografía/doppler de troncos supraaórticos); UTC: ultrasonografía (ecografía/doppler transcraneal); ETT: ecocardiograma transtorácico.

En cuanto al subtipo de ictus, pre-VC la etiología cardioembólica fue mayor en las mujeres (34,4% vs. 21,4%, $P < 0,0001$) y la lacunar en los hombres (35,5% vs. 23,8%, $P < 0,0001$). En el grupo de VC los hombres tuvieron mayor frecuencia de ictus aterotrombóticos (25,1% vs. 15,9%, $P < 0,0001$) y las mujeres de cardioembólicos (34,7% vs. 24,9%, $P < 0,0001$) (**Tabla 17**).

La administración de tratamiento fibrinolítico fue similar entre ambos sexos tanto antes como después de la implantación de la VC (**Tabla 17**).

Sin embargo, la realización de ecografía/Doppler de troncos supraaórticos fue menos frecuente en las mujeres que en los hombres en el grupo pre-Vía Clínica (80,3% vs. 73,6%, $P = 0,011$), no así en el grupo de VC. No se observaron diferencias entre sexos en el resto de pruebas diagnósticas (**Tabla 17**).

2.2.1.2. Complicaciones intrahospitalarias y evolución de los pacientes antes y después de la implantación de la Vía Clínica.

La **Tabla 18** muestra las complicaciones intrahospitalarias, evolución y destino al alta en los pacientes tratados pre-Vía Clínica y post-Vía Clínica. Teniendo en cuenta las complicaciones en los primeros 15 días, en el grupo pre-VC las mujeres presentaron con mayor frecuencia infecciones del tracto urinario (5,4% vs. 1,8%, $P = 0,001$) y transformación hemorrágica del IC (6,7% vs. 3,6%, $P = 0,023$). En el grupo VC las mujeres también presentaron con mayor frecuencia infecciones del tracto urinario (3,3% vs. 1,4%, $P = 0,029$) pero no otras complicaciones. Teniendo en cuenta las complicaciones durante la estancia hospitalaria total, en el grupo pre-VC las mujeres tuvieron con mayor frecuencia complicaciones neurológicas (21,3% vs. 16,4%, $P = 0,042$) y una tendencia a más complicaciones sistémicas (19,6% vs. 15,6%, $P = 0,094$), sin observarse estas diferencias en el grupo VC (**Tabla 18**).

La mortalidad fue similar entre ambos sexos tanto antes como después de la VC. Sin embargo, las mujeres presentaron con mayor frecuencia evolución desfavorable (45,2% vs. 29,7%, $P < 0,0001$) y mayor estancia media que los hombres, aunque esto no se mantuvo después de la VC (**Tabla 18**).

Tabla 18. Complicaciones intrahospitalarias, evolución y destino al alta en los pacientes tratados pre-Vía Clínica y post-Vía Clínica. Diferencias entre sexos.

Variables	Grupo Pre-Vía Clínica (2003-2006) (n = 1048)			Grupo Vía Clínica (2007-2010) (n = 1160)		
	Mujeres (n = 445) (42,5%)	Hombres (n = 603) (57,5%)	P	Mujeres (n = 452) (39%)	Hombres (n = 708) (61%)	P
Complicaciones (primeros 15 días)						
Complicaciones sistémicas, n (%)	86 (19,3)	94 (15,6)	0,113	59 (13,1)	82 (11,6)	0,455
Neumonía, n (%)	50 (11,2)	60 (10)	0,502	30 (6,6)	50 (7,1)	0,781
Insuficiencia respiratoria, n (%)	33 (7,4)	35 (5,8)	0,295	17 (3,8)	25 (3,5)	0,834
Insuficiencia renal, n (%)	5 (1,1)	16 (2,7)	0,081	15 (3,3)	16 (2,3)	0,275
Infección del tracto urinario, n (%)	24 (5,4)	11 (1,8)	0,001	15 (3,3)	10 (1,4)	0,029
Sepsis, n (%)	19 (4,3)	27 (4,5)	0,871	5 (1,1)	6 (0,8)	0,657
Fracaso multiorgánico, n (%)	17 (3,8)	16 (2,7)	0,285	6 (1,3)	8 (1,1)	0,764
Cardiopatía isquémica, n (%)	8 (1,8)	4 (0,7)	0,137	2 (0,4)	5 (0,7)	0,712
Complicaciones neurológicas, n (%)	90 (20,2)	97 (16,1)	0,084	55 (12,2)	93 (13,1)	0,630
Edema cerebral, n (%)	38 (8,5)	36 (6)	0,109	18 (4)	37 (5,2)	0,331
Transformación hemorrágica, n (%)	30 (6,7)	22 (3,6)	0,023	24 (5,3)	36 (5,1)	0,866
Coma, n (%)	37 (8,3)	33 (5,5)	0,069	9 (2)	9 (1,3)	0,333
Ictus en evolución, n (%)	25 (5,6)	25 (4,1)	0,269	13 (2,9)	19 (2,7)	0,845
Convulsiones, n (%)	7 (1,6)	8 (1,3)	0,740	17 (3,8)	16 (2,3)	0,134
Ictus recurrente, n (%)	4 (0,9)	11 (1,8)	0,213	3 (0,7)	9 (1,3)	0,386
Complicaciones intrahospitalarias						
Complicaciones sistémicas, n (%)	88 (19,6)	94 (15,6)	0,094	60 (13,3)	83 (11,7)	0,433
Complicaciones neurológicas, n (%)	95 (21,3)	99 (16,4)	0,042	58 (12,8)	96 (13,6)	0,722
Evolución						
Mortalidad en los primeros 15 días, n (%)	39 (8,8)	46 (7,6)	0,506	19 (4,2)	30 (4,2)	0,978
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	42 (9,4)	61 (10,1)	0,724	26 (5,8)	37 (5,2)	0,700
ERm>2 a los 15 días o alta, n (%)	201 (45,2)	179 (29,7)	<0,0001	154 (34,1)	223 (31,5)	0,361
Días de estancia, media (DE)	9 (12)	9 (9)	<0,0001	10,8 (12)	10,7 (11,5)	0,912
Destino al alta*						
Domicilio, n (%)	267 (61,9)	434 (76)	<0,0001	301 (68,9)	483 (69)	0,966
Rehabilitación, n (%)	19 (4,5)	26 (4,6)	0,927	32 (7,3)	55 (7,9)	0,742
Larga estancia, n (%)	105 (24,6)	77 (13,5)	<0,0001	79 (17,5)	116 (16,4)	0,126

* Sólo los supervivientes

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; ERm: escala de Rankin modificada; DE: desviación estándar.

En el grupo pre-VC las mujeres fueron remitidas al alta con menor frecuencia a su domicilio (61,9% vs. 76%, $P<0,0001$) pero con más frecuencia a centros de larga estancia (24,6% vs. 13,5%, $P<0,0001$). Sin embargo, no se observaron diferencias entre sexos en el destino al alta tras la implantación de la VC (**Tabla 18**).

El análisis multivariante (Tabla 19) muestra que, en el grupo pre-VC el sexo femenino (OR 1,659; IC 95%: 1,154-2,384), el antecedente de FA (OR 1,676; IC

95%: 1,016-2,764), la presencia de complicaciones sistémicas (OR 2,353; IC 95%: 1,355-4,086) y neurológicas (OR 3,945; IC 95%: 2,318-6,716) se relacionaron con peor evolución, mientras que una menor gravedad al ingreso según la EC (OR 0,522; IC 95%: 0,473-0,575) y el recibir tratamiento con rtPA IV (OR 0,277; IC 95%: 0,126-0,609) lo hicieron con mejor evolución (**Tabla 19**).

Por otra parte, en el grupo de pacientes tratados a través de la VC, el análisis multivariante muestra que una mayor edad (OR 1,030; IC 95%: 1,015-1,045), una peor situación funcional definida como ERm>0 (OR 2,947; IC 95%: 2,025-4,291), los IC de etiología aterotrombótica (OR 1,953; IC 95% 1,189-3,209), cardioembólico (OR 1,790; IC 95%: 1,098-2,916) e indeterminado (OR 2,692; IC 95%: 1,552-4,670), así como la presencia de complicaciones sistémicas (OR 4,098; IC 95%: 2,323-7,228) y neurológicas (OR 4,246; IC 95%: 2,504-7,200) se relacionaron con peor evolución a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero). Sin embargo, una menor gravedad medida como mayor puntuación en la EC (OR 0,581; IC 95%: 0,532-0,635) se relacionó con mejor evolución (**Tabla 19**).

Resultados

Tabla 19. Evolución desfavorable (ERm>2) a los 15días/alta (lo que ocurra primero). Modelo de regresión logística en el grupo pre-vía clínica (2003-2006) y vía clínica (2007-2010).

Variable	Pre-Vía Clínica (2003-2006)				Vía Clínica (2007-2010)			
	OR crudas		OR ajustadas*		OR crudas		OR ajustadas*	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<i>Datos demográficos, FRV y comorbilidades</i>								
Edad	1,029 (1,018-1,041)	<0,0001**	-	-	1,039 (1,028-1,050)	<0,0001**	1,030 (1,015-1,045)	<0,0001
Sexo femenino	1,951 (1,511-2,520)	<0,0001**	1,659 (1,154-2,384)	0,006	1,124 (0,874-1,445)	0,361**	0,893 (0,630-1,267)	0,526
ERm previa>0	3,037 (2,176-4,240)	<0,0001**	3,290 (2,066-5,240)	<0,0001	2,843 (2,165-3,734)	<0,0001**	2,947 (2,025-4,291)	<0,0001
Hipertensión arterial	1,390 (1,066-1,813)	0,015**	-	-	1,462 (1,123-1,903)	0,005**	-	-
Diabetes mellitus	1,182 (0,897-1,555)	0,234	-	-	1,442 (1,091-1,905)	0,010**	-	-
Dislipemia	1,034 (0,784-1,363)	0,812	-	-	0,997 (0,775-1,282)	0,980	-	-
Vasculopatía periférica	0,828 (0,479-1,432)	0,499	-	-	0,835 (0,453-1,542)	0,565	-	-
Fibrilación auricular	3,024 (2,130-4,293)	<0,0001**	1,676 (1,016-2,764)	0,043	2,420 (1,754-3,337)	<0,0001**	-	-
Cardiopatía isquémica	1,165 (0,813-1,669)	0,406	-	-	1,657 (1,187-2,313)	0,003**	-	-
Valvulopatía	1,387 (0,801-2,400)	0,241	-	-	1,426 (0,876-2,323)	0,152	-	-
Drogas	0,878 (0,160-4,818)	1,000	-	-	0,459 (0,099-2,133)	0,519	-	-
Tabaquismo	0,560 (0,406-0,772)	<0,0001**	-	-	0,956 (0,715-1,278)	0,762	-	-
Abuso de Alcohol	0,545 (0,362-0,822)	0,003**	-	-	0,926 (0,636-1,348)	0,687	-	-
Infarto cerebral previo	1,438 (0,983-2,104)	0,061**	-	-	1,190 (0,824-1,718)	0,354	-	-
Hemorragia. Cerebral previa	2,230 (0,872-5,699)	0,086**	-	-	0,258 (0,032-2,067)	0,286	-	-
<i>Tratamientos previos</i>								
Antiagregantes	1,292 (0,981-1,701)	0,068**	-	-	1,486 (1,136-1,943)	0,004**	-	-
Anticoagulantes	2,332 (1,384-3,931)	0,001**	-	-	1,584 (1,038-2,418)	0,032**	-	-
Estatinas	0,857 (0,609-1,205)	0,374	-	-	1,066 (0,811-1,400)	0,648	-	-
IECAs	1,413 (1,015-1,967)	0,040**	-	-	1,215 (0,903-1,636)	0,198	-	-
ARA-II	0,687 (0,402-1,172)	0,166**	-	-	0,870 (0,609-1,243)	0,445	-	-
<i>Subtipo etiológico de infarto cerebral</i>								
Lacunar	Referencia	-	-	-	Referencia	-	Referencia	-
Aterotrombotico	3,770 (2,526-5,627)	<0,0001	-	-	4,024 (2,636-6,143)	<0,0001	1,953 (1,189-3,209)	0,008
Cardioembólico	5,809 (3,942-8,559)	<0,0001	-	-	6,537 (4,390-9,734)	<0,0001	1,790 (1,098-2,916)	0,019
Inhabitual	3,485 (1,598-7,601)	0,002	-	-	3,012 (1,536-5,906)	0,001	1,778 (0,710-4,455)	0,219
Indeterminado	5,739 (3,716-8,863)	<0,0001	-	-	3,956 (2,547-6,146)	<0,0001	2,692 (1,552-4,670)	<0,0001
<i>Gravedad del infarto cerebral</i>								
EC al ingreso	0,494 (0,455-0,537)	<0,0001**	0,522 (0,473-0,575)	<0,0001	0,539 (0,499-0,581)	<0,0001**	0,581 (0,532-0,635)	<0,0001
<i>Complicaciones (primeros 15 días)</i>								
Sistémicas	11,159 (7,493-16,620)	<0,0001**	2,353 (1,355-4,086)	0,002	12,137 (7,798-18,889)	<0,0001**	4,098 (2,323-7,228)	<0,0001
Neurológicas	11,122 (7,529-16,430)	<0,0001**	3,945 (2,318-6,716)	<0,0001	9,976 (6,608-15,059)	<0,0001**	4,246 (2,504-7,200)	<0,0001
<i>Tratamiento en fase aguda</i>								
Fibrinólisis IV	1,627 (0,952-2,780)	0,073**	0,277 (0,126-0,609)	0,001	1,515 (1,133-2,026)	0,005**	-	-

*Análisis de regresión logística por pasos. Predicción global del modelo en el grupo pre-vía clínica 85% y vía clínica 83%. ** Variables incluidas en el modelo.

ERm, escala de Rankin modificada; IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II, antagonistas del receptor de la angiotensina II; IV, intravenosa.

2.2.2. EVALUACIÓN DEL EFECTO COMBINADO DE LA IMPLANTACIÓN DE LA VÍA CLÍNICA Y DE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO: ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

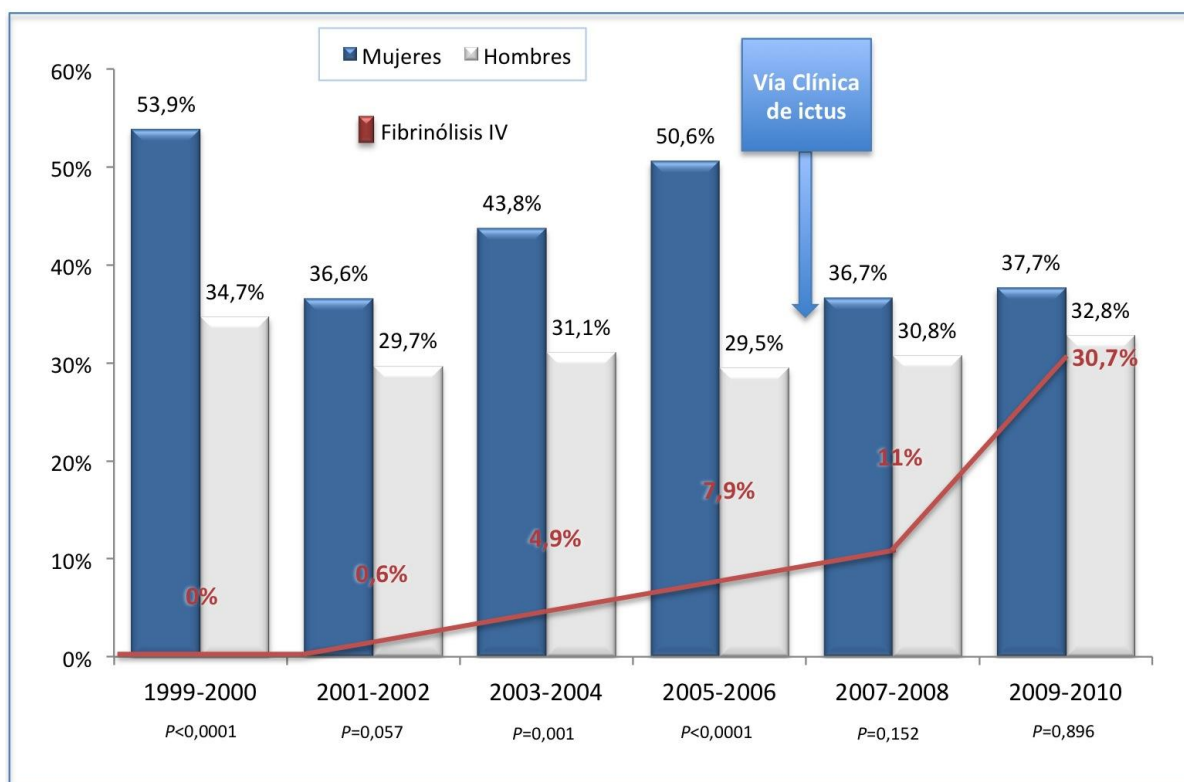
Como hemos descrito previamente, la fibrinólisis podría reducir el efecto negativo del sexo femenino sobre la evolución a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero) del IC. De igual manera, la implantación de la VC parece reducir la peor evolución que tiene la mujer.

En total, en el presente trabajo se ha incluido una muestra de 3597 pacientes con IC entre los años 1999 y 2010. A partir de 2002 se inició la administración de fibrinólisis IV en la fase aguda del ictus y su uso se ha ido incrementando conforme han pasado los años. Además, en los últimos años del estudio (2007-2010) los pacientes han sido atendidos de una manera más protocolizada según la VC de ictus. Por tanto es de esperar que en el grupo de pacientes tratados con fibrinólisis IV y según la VC las diferencias de evolución del IC entre mujeres y hombres sea mínima, mientras que en aquel grupo sin fibrinólisis IV y tratado previo a al VC, las mujeres tendrían una evolución desfavorable con más frecuencia que los hombres.

La **Figura 14** muestra el porcentaje de pacientes con evolución desfavorable ($ER_m > 2$) a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurriera primero) por grupos bianuales, según el sexo. Las mujeres mantienen en todos los grupos peor evolución que los hombres, sin embargo estas diferencias sólo son estadísticamente significativas en los primeros años (1999-2006), mientras que se reducen a partir de 2007, cuando se inicia la VC de ictus. Además, podemos observar cómo se ha incrementado la tasa de fibrinólisis con el paso de los años. Curiosamente las diferencias de evolución entre sexos también se han reducido coincidiendo con la expansión en la administración del tratamiento fibrinolítico IV, que es máxima a partir de 2007.

A partir de estos datos llevamos a cabo un análisis de subgrupos según el tratamiento fibrinolítico y la VC. En total se incluyeron los 3597 pacientes con IC atendidos entre 1999 y 2010, y se dividieron en 4 grupos:

Figura 14. Evolución temporal (bianual) del porcentaje de pacientes con $ERm > 2$ a los 15 días o alta (lo que ocurra primero) por sexos así como el tratamiento con fibrinólisis IV.



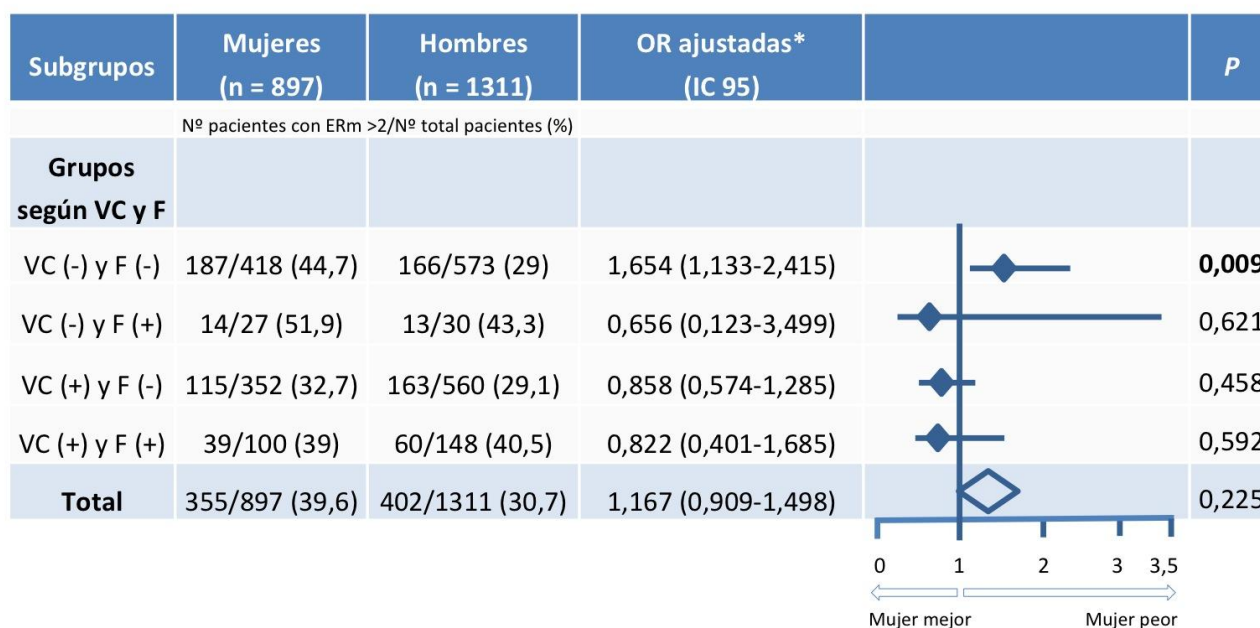
Las mujeres (barras azules) presenta con mayor frecuencia que los hombres (barras grises) evolución desfavorable ($ERm > 2$) a los 15 días o alta (lo que ocurra primero) en los años previos a la implantación de la vía clínica de ictus (P en la parte inferior de la figura). Sin embargo, desde la implantación de la vía clínica (año 2007) no hay diferencias de evolución clínica entre sexos. Además, se observa que el porcentaje total de paciente tratados con fibrinólisis IV (línea roja) se incrementa con el tiempo, siendo incluso mayor del 30% en los años 2009-2010.

- 1) En el primer grupo se incluyeron pacientes atendidos cuando no había entrado en vigor la VC de ictus y en los que no se había realizado fibrinólisis IV (No VC y no fibrinólisis) ($n = 2326$ pacientes).
- 2) El segundo grupo constó de pacientes incluidos cuando no se había desarrollado la VC pero sí se les había realizado fibrinólisis IV (No VC y sí fibrinólisis) ($n = 68$ pacientes).
- 3) El tercer grupo estaba compuesto por los pacientes ingresados cuando había entrado en vigor la VC de ictus pero que no habían recibido tratamiento con fibrinólisis intravenosa (VC y no fibrinólisis) ($n = 941$ pacientes).

4) El último grupo estaba formado por los pacientes incluidos tras la implantación de la VC y a los que se les había realizado la fibrinólisis (VC y fibrinólisis) (n= 262 pacientes).

El estudio del efecto del sexo femenino sobre la evolución del IC a los 15 días o alta (lo que ocurriera primero) en cada subgrupo se muestra en la **Figura 15**.

Figura 15. Efecto del sexo femenino la evolución a los 15 días o alta (ERm>2). Análisis de subgrupos según vía clínica y tratamiento fibrinolítico.



Ajustado por edad, sexo, ERm previa, FA, subtipo etiológico de infarto cerebral, EC al ingreso, complicaciones sistémicas y complicaciones neurológicas. VC, vía clínica; F, fibrinólisis.

En el primer grupo (No VC y no fibrinólisis) se observó que el sexo femenino era un factor independiente de evolución desfavorable a los 15 días o alta (OR 1,654; IC 95%: 1,333-2,415) ajustado por factores de confusión. Sin embargo, en el resto de grupos en los que o se había administrado fibrinólisis o se había atendido a los pacientes según la VC de ictus (con o sin administración de fibrinólisis), las mujeres no se asociaron a peor evolución.

Discusión

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

DISCUSIÓN

En la última década se han publicado numerosos estudios que muestran que el sexo femenino tiene una peor evolución tras un IC que el masculino (28,31-32, 87, 103,129-133), aunque algunos otros no han mostrado tales diferencias (21,134) o incluso algún estudio apunta a un mejor pronóstico en las mujeres tras el ictus (135-137). Por tanto, aunque la mayoría señalan un efecto negativo del sexo femenino en cuanto a la evolución clínica tras el IC, no existe un consenso claro al respecto. Las causas más plausibles para estas discordancias es que la mujer asocia múltiples factores que determinan una peor evolución tras un IC, todas derivadas de la mayor esperanza de vida del sexo femenino: mayor edad en el momento del ictus, la mayor proporción de ictus más graves como los cardioembólicos y una peor situación funcional previa. Sin embargo, hasta ahora no se había analizado específicamente esta cuestión en los pacientes más jóvenes.

Por otra parte, los datos sobre el efecto del tratamiento fibrinolítico IV sobre la evolución del IC según el sexo ha sido escasamente estudiados y con resultados discordantes, existiendo publicaciones que muestran un mayor beneficio entre las mujeres (84-86, 88, 138-140) mientras que otras no encuentran estas diferencias (31,90, 141-144).

Por último, en los últimos años es cada vez más frecuente que, en las UI se organicen y se estandaricen los cuidados de los pacientes con ictus agudo a través de VC. Si la implantación de las VC produce un beneficio en la evolución del IC en función del sexo constituye en la actualidad una incógnita (23,145-147).

Lo cierto es que el impacto del IC es diferente entre ambos sexos y que los factores de riesgo de las mujeres son diferentes a los de los hombres. Estas diferencias son lo suficientemente importantes para que la *American Heart Association* haya redactado una guía de prevención de ictus específica para el sexo femenino, en la que contemplan las situaciones especiales que afectan a la mujer (uso de anticonceptivos orales, embarazo, terapia hormonal sustitutiva, menopausia), así como los FRV más comunes entre las mujeres (FA, obesidad, síndrome metabólico y migraña con aura) (16).

Para todos estos aspectos hemos realizado el presente estudio, que analiza las diferencias en la evolución del IC en función del sexo. Así, los resultados derivados

de nuestro estudio, muestran que el sexo femenino *per se* es un factor independiente de mala evolución al alta independientemente de la edad de las pacientes. Sin embargo, la aplicación de tratamientos específicos en la fase aguda del ictus, con la fibrinólisis IV, que ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento del IC, parece que tendría un efecto beneficioso que es mayor en el sexo femenino. Por otra parte, la organización y estandarización de los cuidados mediante una VC del ictus agudo en una UI, también minimiza este efecto negativo del IC asociado al sexo femenino, igualando su pronóstico con el de los hombres.

En el estudio descriptivo general de nuestra muestra las mujeres tenían un perfil de FRV diferente a los hombres. En consonancia con estudios previos (22,29-31,92) nuestro trabajo mostró que las mujeres tenían una mayor edad que los hombres, presentaban con mayor frecuencia FA e HTA (29-31,100-101). Además, las mujeres presentaban una mayor gravedad del ictus, lo que también ha sido descrito como una constante en la mayoría de los estudios previos (20,22, 29-31,92,100-103).

Los tratamientos previos también difirieron entre sexos. De este modo las mujeres recibían con mayor frecuencia anticoagulantes orales mientras que los hombres estaban tratados con mayor frecuencia con clopidogrel. Esto estaría también en consonancia con los datos que existen en la bibliografía, ya que como hemos comentado anteriormente, las mujeres padecen FA con mayor frecuencia que los hombres (29-31,100-101) lo que justifica el mayor tratamiento con anticoagulantes orales respecto a los hombres –si bien alguna publicación encontraba un menor uso de los mismos en las mujeres (20)-, y éstos por su parte sufren con mayor frecuencia de vasculopatía periférica (29-30,32), hecho que también explica la mayor frecuencia de tratamiento con clopidogrel en este sexo.

Un hecho destacable, constatado en diferentes estudios, es que las mujeres son sometidas con menos frecuencia a un estudio exhaustivo de la etiología del ictus, esto es, a técnicas complementarias de estudio como la neuroimagen, la UTSA y la ETT (20, 26-29, 31,82, 132), si bien las causas de esta discriminación no han sido totalmente dilucidadas. Algunos estudios apuntan a que se debe a una mayor gravedad del ictus en las mujeres respecto a los hombres (20, 28,31, 129), aunque existen otras publicaciones que excluyen la gravedad como factor implicado en ese peor manejo hospitalario del ictus (31). En nuestra muestra también observamos una menor realización de estudios complementarios, fundamentalmente ecográficos,

tanto UTSA como UTC y ETT en las mujeres, pero el motivo de porqué existe dicho sesgo en nuestro centro no ha sido dilucidado. Este sesgo, recogido en publicaciones anteriores, se ha denominado como síndrome Yentl (o sexismo en medicina), asociándose a una infrautilización de técnicas diagnósticas y terapéuticas en las enfermedades cardiovasculares y también, en el infarto cerebral, en detrimento de las mujeres, si bien la causa del mismo no es conocida (28, 31,148-149).

El subtipo etiológico de IC así como la clasificación clínico-topográfica se distribuyeron de manera diferente entre hombres y mujeres, de modo que las mujeres sufrieron con mayor frecuencia infartos cardioembólicos, mientras que los hombres sufrieron con mayor frecuencia infartos aterotrombóticos y cardioembólicos. Atendiendo a la clasificación topográfica, las mujeres presentaban con mayor frecuencia infartos de la circulación anterior completa y parcial, mientras que los hombres presentaban lacunares e infartos de la circulación posterior. Estos resultados también están en consonancia con los datos publicados (19,26-29,31)

Las mujeres tuvieron una mayor gravedad del IC al ingreso que los hombres, datos también recogidos en publicaciones anteriores (19,22,29,31). También presentaron una mayor mortalidad hospitalaria respecto a los hombres, hecho descrito en algún estudio previo (22,29,31).

Nuestros datos muestran una mayor presencia de complicaciones sistémicas y neurológicas en las mujeres respecto a los hombres, datos ya mostrados en estudios anteriores (29). Así, dentro de las complicaciones sistémicas destaca la presencia de la infección de orina y la neumonía, mientras que en las neurológicas, destaca una mayor presencia del coma.

1.1. Objetivo 1: Influencia del sexo femenino en la evolución clínica del infarto cerebral, en términos de ERm a los 15 días o alta, por grupos de edad.

En el análisis de toda la muestra de pacientes con IC entre 1999 y 2010, el sexo femenino fue un factor independiente de peor evolución al alta tras un IC, lo cual está en consonancia con las publicaciones realizadas hasta la actualidad. Así, un estudio también español realizado por Jaume Roquer et al. (29) mostró que las mujeres tenían una peor evolución al alta tras un ictus isquémico o hemorrágico siendo el sexo femenino un factor independiente de mal pronóstico. En otro estudio

italiano llevado a cabo por Di Carlo et al (31), también el sexo femenino se relacionó de forma independiente con una mala evolución del ictus y una mayor discapacidad a los 3 meses. Además, numerosas publicaciones internacionales han mostrado datos similares (22-23, 132, 145).

El motivo de la peor evolución del sexo femenino, respecto al masculino, mostrada en estas publicaciones, se relacionó con que éstas tenían una edad más avanzada que los hombres en el momento del ictus, por lo que presentaban con mayor frecuencia FA , HTA e infartos cardioembólicos (19,22,29,31,103,146), factores que también se observan en nuestro estudio.

Se ha sugerido que la mala evolución de las mujeres podría estar en relación precisamente con que éstas suelen tener su primer ictus a una edad avanzada, merced a su longevidad, lo hace que las mujeres se encuentren más comúnmente viudas o solteras (20, 30-31), y se asocia, generalmente con un mayor aislamiento social. Todo ello podría tener efectos nocivos sobre la salud y por ello, muchas de estas mujeres se encuentran institucionalizadas o bien viven solas (20, 30-31,79, 81-82, 147), generalmente con una discapacidad basal.

Por otra parte, en el caso de las mujeres que viven solas, esto podría explicar un retraso en el acceso de las mismas a la atención hospitalaria, y consecuentemente, a recibir el tratamiento con rtPA IV que tiene unos márgenes horarios de aplicación estrechos, lo que justificaría la peor evolución observada (20,75-76, 127, 146,150-152). En consonancia con estos datos publicados, nuestro estudio muestra también que las mujeres presentaban significativamente más discapacidad previa al ictus que los hombres, según la ERm. Sin embargo, nuestro estudio no encuentra diferencias respecto a la administración de rtPA IV por sexos, por lo que no podríamos implicar una infratilización del mismo como causa de la peor evolución de las mujeres.

Nuestros datos muestran una mayor presencia de complicaciones sistémicas y neurológicas en las mujeres respecto a los hombres. Es bien sabido que las complicaciones intrahospitalarias son determinantes de la evolución vital y funcional de los pacientes con IC (153-156), por lo que las complicaciones podrían justificar en parte la peor evolución de las mujeres.

Otro factor que ha sido sugerido como causa de la mala evolución de la mujer con IC es la presencia de una mayor frecuencia de síndrome depresivo en éstas, tanto

previo al ictus, como tras el mismo (depresión postictus), factor que se ha implicado en una peor recuperación de las mismas (20,151-152). En nuestro estudio no disponemos de datos previos de depresión o tratamiento antidepresivo previo a la instauración del infarto cerebral, así como tampoco hemos analizado la depresión postictus, por lo que estos factores no han podido ser contrastados.

Además, como hemos dicho anteriormente, las mujeres presentan mayor prevalencia FA, lo que se ha asociado con una mayor frecuencia de infartos cardioembólicos, que son más graves y tienen peor evolución que los infartos con otras etiologías (20,29-31,100-101). Sin embargo, parece que esa mayor incidencia de embolias cerebrales secundarias a FA es mayor incluso que en los hombres que presentan esta arritmia, lo que en algunos estudios se ha relacionado con un menor uso de anticoagulantes orales en las mujeres con FA frente a los hombres (19,100). Sin embargo, nuestro estudio muestra una mayor frecuencia de anticoagulación oral previa al ictus favorable a las mujeres, por lo que esta hipótesis quedaría descartada.

Por otra parte, aunque muchos estudios han apuntado a una mayor frecuencia de HTA en las mujeres, hecho que también se objetiva en nuestro estudio, es llamativo que los infartos lacunares, que están íntimamente relacionados con la HTA, sean más frecuentes entre los hombres (31). También nuestro estudio muestra una mayor frecuencia de infartos lacunares en los hombres.

Además, la mayor parte de los estudios comentados apuntan a una mayor mortalidad por ictus en las mujeres (22,29,31), hecho que también se observó en nuestro análisis.

Sin embargo, aunque los factores demográficos, sociales y del propio IC podrían influenciar el peor pronóstico de la mujer tras un IC, el análisis multivariante mostró que el sexo femenino era un factor asociado de manera independiente a evolución desfavorable ($ER_m > 2$) al alta de manera independiente a los datos basales, comorbilidades, tratamientos previos, subtipo etiológico de IC, complicaciones intrahospitalarias, estancia media y tratamiento fibrinolítico IV. Sin embargo, en este análisis de toda la muestra, la OR para el sexo femenino para esta asociación fue relativamente pequeña (OR 1,287; IC 95%: 1,060-1,564), siendo otros factores como una peor situación funcional previa medida como ER_m previa > 0 (OR 2,382; IC 95%: 1,889-3,003), la EC al ingreso (OR 0,538 por cada incremento en 0,5

puntos; IC 95%: 0,511-0,566), las complicaciones sistémicas (OR 3,087; IC 95%: 2,286-4,168), complicaciones neurológicas (OR 3,763; IC 95% 2,748-5,151) y tratamiento con fibrinólisis IV (OR 0,581; IC95%: 0,418-0,808) factores con una mayor fuerza en su asociación con la evolución al alta. Estos datos están en consonancia con estudios previos (20,22, 30-32, 84-86, 100-102).

Si valoramos el impacto que el sexo tiene en los diferentes parámetros asociados a peor evolución tras el infarto tanto en el análisis univariante como en el multivariante, encontramos una evolución desfavorable para las mujeres en las siguientes situaciones: pacientes ≤ 50 (OR 2,719; IC 95%: 1,299-5,695), pacientes con peor situación funcional previa medida por una ERM >0 (OR 3,280; IC 95%: 1,023-10,515), pacientes con DL previa (OR 0,192; IC 95%: 0,056-0,661), la EC al ingreso al ingreso (OR 0,500 por cada incremento en 0,5 puntos ; IC 95%: 0,417-0,599), pacientes que no presentaron complicaciones sistémicas (OR 4,634; IC 95%: 1,361-15,778) o neurológicas (OR 6,609; IC 95%: 2,348-18,606) durante el ingreso.

Resulta llamativo que el sexo femenino se asocie a una peor evolución tanto en pacientes ≤ 50 años como en infartos menos graves, ya que la mayor edad y la gravedad del ictus se han esgrimido como factores determinantes de mala evolución asociado a las mujeres en múltiples publicaciones (20, 29-31,100-101).

Por otra parte, también se ha encontrado una peor evolución de las mujeres entre los pacientes con peor situación basal, por lo que tampoco la peor situación parecería justificar esa mala evolución como se ha postulado en publicaciones anteriores (20, 30-31,79, 81-82, 147).

Tampoco la justificación de la peor evolución relacionada con una mayor presencia de complicaciones durante el ingreso parece justificar la mala evolución post-ictus del sexo femenino (153-156), ya que entre los pacientes que no presentaron dichas complicaciones, también la evolución fue desfavorable para las mujeres respecto a sus homólogos hombres.

Otro dato a tener en cuenta de este subanálisis es que entre los pacientes a los que no se les realiza la fibrinólisis, el sexo femenino determina una peor evolución al alta, lo que indirectamente podría justificar una mayor potencia de dicha técnica en las mujeres, minimizando el impacto natural desfavorable a las mujeres del ictus.

Este hallazgo estaría en consonancia con publicaciones anteriores (84-86, 88, 138-140).

Curiosamente también nuestro análisis muestra que infartos que se han postulado como menos graves y con mejor evolución, como son los infartos lacunares, también tienen una peor evolución en las mujeres, por lo que no únicamente los infartos cardioembólicos (generalmente más graves), explicarían la peor evolución al alta de las mujeres (20,29-31,100-101).

No obstante, todas las observaciones derivadas de éste subanálisis deben tomarse con cierta cautela, dado que el estudio no ha sido diseñado específicamente para realizar dichas comparación, por lo que el tamaño muestral de este estudio no está potenciado para hacer subgrupos, lo que justificaría que podría subestimarse el efecto del sexo femenino en otros parámetros debido al reducido tamaño muestral.

Una vez realizado el análisis global y de haber valorado el impacto específico del sexo femenino en diferentes parámetros, habiendo encontrado que el sexo femenino también se asocia a una peor evolución en los pacientes más jóvenes, y a fin de demostrar que no sólo la mayor edad de las mujeres determina que éstas tengan una evolución más desfavorable tras un IC que los hombres, decidimos realizar este análisis únicamente en el subgrupo de pacientes más jóvenes. Consideramos como jóvenes aquellos pacientes con edad inferior o igual a 50 años y estudiamos si se mantenía este efecto negativo del sexo femenino.

En el análisis descriptivo del subgrupo de pacientes ≤ 50 años observamos que, a diferencia del análisis que incluía a todas las edades, la situación funcional previa y la distribución de FRV era muy similar en ambos sexos, con la excepción de la HTA que fue más frecuente entre los hombres. Sin embargo, alguna publicación ha mostrado una mayor frecuencia de HTA, FA e infartos cardioembólicos entre las mujeres jóvenes, datos no constatados en nuestro estudio (100). Además, también existieron diferencias entre sexos en cuanto a las pruebas complementarias, realizándose en menor frecuencia UTSA y UTC en las mujeres respecto a los hombres.

Atendiendo a la etiología del ictus en los pacientes ≤ 50 años la única diferencia entre sexos fue una mayor frecuencia de IC de etiología aterotrombótica en los hombres. Si observamos la clasificación según la topografía, el infarto de la

circulación anterior completa siguió siendo más frecuente entre las mujeres, mientras que los hombres sufrieron más frecuentemente infartos de la circulación posterior.

La gravedad del IC fue también mayor en las mujeres ≤ 50 años respecto a los hombres de su mismo grupo de edad. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la frecuencia de complicaciones intrahospitalarias, tanto sistémicas como neurológicas, en función del sexo.

Curiosamente, en este grupo de pacientes ≤ 50 años el sexo femenino fue también un factor independiente de evolución desfavorable e incluso con mayor fuerza que en el análisis de todas las edades (OR 2,719; IC 95%:1,299-5,695). Esto sugiere que la evolución desfavorable del ictus en las mujeres podría estar relacionado intrínsecamente con el sexo y no sólo con la edad de los pacientes.

En la actualidad no existen muchos datos de las diferencias en función de la evolución según el sexo entre pacientes jóvenes. Así, algunos estudios apuntan que en los pacientes jóvenes (entendidos como los menores de 45 años) el sexo femenino, una edad superior a 35 años, la presencia de ictus y enfermedad cardíaca fueron factores independientes de mala evolución y muerte (157). La mayoría de las publicaciones realizadas en población joven se centran en la mortalidad por ictus como factor de mala evolución, y los datos que arrojan no son concluyentes: así, en algunas publicaciones se ha visto que en edades inferiores a 45 años la mortalidad por ictus es similar en ambos sexos, mientras que en la edad media de la vida (45-75 años) la mortalidad por ictus es menor en la mujer, invirtiéndose dicha relación en el grupo de mayor edad (≥ 85 años) (19-20). No existen en la actualidad datos de mortalidad al alta en función del sexo, entre los pacientes jóvenes que han sufrido un infarto cerebral. Por otra parte, otro estudio que valora la mortalidad a largo plazo (20 años) entre los supervivientes a los 30 días tras el primer ictus en pacientes de 18 a 50 años, apunta a que ésta es mayor en los hombres respecto a las mujeres (158). En cuanto a la mortalidad, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en relación con el sexo, aunque sí una ligera tendencia a una mayor mortalidad en las mujeres (2,1% vs 0%; $P= 0,069$), si bien la n muestral es pequeña, lo que limita la potencia de estos resultados. En la actualidad, para valorar la evolución del ictus en la población joven, existe algún estudio en marcha que quizás en un futuro, arroje más luz sobre este punto (159).

Por tanto, nuestro estudio descarta que las diferencias de evolución del IC entre sexos, que perjudica a la mujer, se deba fundamentalmente a la edad de los pacientes, como se ha descrito en numerosos trabajos (19,22,29,31,103,146) ya que en los pacientes más jóvenes también se han observado dichas diferencias.

1.2 Objetivo 2: Efecto de los tratamientos y los cuidados aplicados en la fase aguda del infarto cerebral sobre la evolución de los pacientes, en términos de ERm al alta, en función del sexo.

1.2.1. Impacto de la aplicación del tratamiento fibrinolítico intravenoso.

En el año 2002 se empezó a utilizar el rtPA IV en nuestro hospital, dentro del estudio SIST-MOST. La fibrinólisis IV ha mostrado su eficacia como tratamiento del IC en numerosos ensayos clínicos y estudios observacionales como el NINDS, ATLANTIS y ECASS (160-163). Hasta finales del año 2008 la ventana terapéutica para su uso fueron las primeras 3 horas pero, desde la publicación del ensayo clínico ECASS III esta ventana se amplió hasta las 4,5 horas (165). Dicho beneficio también se ha confirmado en registros como SIST-MOST, SIST-ISTR y diversos metaanálisis (165-167).

Una vez detectado que el sexo femenino se asociaba a una peor evolución al alta tras un IC, nos propusimos analizar si la utilización de un tratamiento reperfusor en la fase aguda del IC, como es la fibrinólisis IV, podría tener un efecto sobre el pronóstico del IC que beneficiara más a las mujeres que a los hombres.

El análisis descriptivo de la muestra (2002-2010) mostró que los pacientes a los que se les administró rtPA IV eran más jóvenes, tenían con menor frecuencia antecedentes de ictus previo, así como recibían con mayor frecuencia tratamiento con antiagregantes plaquetarios y estatinas previamente al IC. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el grado de discapacidad previo al ictus.

En cuanto a la gravedad del infarto, los pacientes tratados con fibrinólisis IV tenían infartos más graves que los pacientes no tratados.

Como hemos explicado en el apartado de resultados, los dos grupos de análisis (fibrinólisis vs no fibrinólisis) no eran homogéneos, por lo que se realizó un análisis de propensión para intentar reducir al máximo las diferencias entre grupos. Tras parear a los pacientes según la puntuación de propensión, se obtuvieron dos grupos más homogéneos. En ambos grupos, tratados y no tratados, se estudió el efecto del

sexo femenino sobre la evolución del IC. Así, el análisis multivariante mostró que el sexo femenino se asociaba a peor pronóstico al alta ($ERm > 2$) en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento fibrinolítico IV (OR 2,195, IC 95% 1,655-2,911), junto a una mayor edad (OR 1,024; IC 95%: 1,013-1,035) , $ERm > 0$ previa (OR 4,238; IC 95%: 2,788-6,441), tratamiento previo con anticoagulantes (OR 2,536; IC 95%: 0,965-6,663), el uso de ARA II previo (OR 0,634; IC 95%: 0,394-1,022), la EC al ingreso (OR 0,578 por cada incremento de 0,5 puntos; IC 95%: 0,541-0,617) y las complicaciones tanto sistémicas (OR 3,026; IC 95%: 1,958-4,678) como neurológicas (OR 3,641; IC 95%: 2,306-5,749). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con rtPA IV, el sexo femenino no fue un factor asociado a la evolución. En este grupo los factores que se asociaron a $ERm > 2$ al alta fueron la $ERm > 0$ previa (OR 2,321; IC 95%: 1,111-4,848), la FA (OR 2,960; IC 95%: 1,218-7,191), la EC al ingreso (OR 0,607 por cada incremento de 0,5 puntos; IC 95%: 0,526-0,700), y la presencia de complicaciones tanto sistémicas (OR 4,419; IC 95%: 1,589-12,294) como neurológicas (OR 3,442; IC 95%: 1,559-7,599).

Estos datos estarían en consonancia con datos publicados en estudios anteriores: así, Shobha N et al (141) realizaron un estudio de cohortes comparando la evolución del ictus isquémico en ambos sexos en pacientes tratados con fibrinólisis IV y pacientes no tratados. Para valorar la evolución de los pacientes, los autores utilizaron la escala Stroke Impact Scale-16 (SIS-16), estableciendo un corte igual o superior a 75 puntos de la misma como buena evolución, lo que equivale a una $ERm \leq 2$. Dicho estudio mostró una peor evolución a los 6 meses en las mujeres no tratadas, diferencias que desaparecieron en la cohorte de pacientes tratados, donde la evolución a los 6 meses era similar tanto en hombres como en mujeres. Los autores sugieren varias hipótesis encaminadas a explicar estas diferencias: por una parte, los trombos de etiología cardioembólica son más ricos en fibrina que los trombos de etiología ateromatosa, más ricos en plaquetas, por lo que los primeros responderían mejor al tratamiento fibrinolítico IV. Dado que en las mujeres existe una mayor frecuencia de infartos cardioembólicos, el mayor efecto del rtPA IV en la fragmentación de trombos frescos de origen cardiaco podría ser una explicación plausible al mayor efecto de la trombólisis en el sexo femenino. Por otra parte, algunos estudios también mencionan que las mujeres presentan con más frecuencia una oclusión de la arteria cerebral media, que son más susceptibles de recanalizar tras administrar fibrinolíticos y explicaría también la peor evolución de las mujeres si

no se realiza dicha intervención (85,156). Sin embargo, otros estudios no han encontrado dicho aumento de la tasa de recanalización en las mujeres (141, 143-144,168).

Kent et al (85) compararon dos grupos de pacientes extraídos de varios estudios (NINDS, ATLANTIS y ECASS II): los tratados con fibrinólisis IV y otro grupo tratado con placebo, observando que las mujeres que recibieron rtPA tenían una evolución más favorable que las que recibían placebo, hecho no objetivado en los hombres. Esto evidencia que las mujeres se benefician más que los hombres del tratamiento fibrinolítico IV que los hombres, por lo que la fibrinólisis anularía el efecto negativo del sexo femenino sobre la evolución del IC. Un dato interesante de este estudio es que muestra una mejoría mayor en las mujeres que reciben rtPA incluso cuando éste se administra en tiempos más largos, cuando el riesgo-beneficio de su aplicación suele estar más igualado.

Meseguer et al (90) analizaron también el efecto de la fibrinólisis en la evolución en ambos sexos, incluyendo únicamente pacientes a los que se les habría realizado fibrinólisis, y adicionalmente revisaron la bibliografía existente, para concluir que no existían diferencias en la evolución de ambos sexos tras realizar tratamiento fibrinolítico. Estos datos están en consonancia con el presente estudio.

Lorenzano et al (169) analizan los datos obtenidos del SITS.IST, valorando el efecto que tiene la fibrinólisis en la evolución a los tres meses después de haber sufrido un IC en función del sexo, sin encontrarse diferencias en cuanto a la evolución de ambos sexos, a pesar de que las mujeres recibían el tratamiento fibrinolítico con una demora mayor de tiempo que los varones (aunque dicho retraso puerta-aguja no superaba el minuto de diferencia). Adicionalmente, se observa que los varones tienen mayor frecuencia de transformación hemorrágica sintomática así como mayor mortalidad respecto a las mujeres. Si bien no se realizó una comparación directa en cuanto a la evolución con las mujeres y hombres que no habían recibido tratamiento fibrinolítico, sí se recoge que los resultados estarían en consonancia con los obtenidos en el estudio de Kent et al (85), donde las mujeres que recibían tratamiento IV tenían un beneficio del 10% en la evolución respecto a las que no recibían terapia reperfusora. El mayor beneficio de las mujeres que reciben tratamiento con fibrinólisis, según Lorenzano et al, podría estar en relación con la mayor frecuencia de FA e infartos cardioembólicos de las mujeres, que generalmente

producen coágulos de pequeño tamaño y ricos en fibrino, que generalmente recanalizan mejor con este tratamiento, hecho sugerido por otros autores (141).

Como hemos comentado previamente en el Objetivo 1, tanto nuestros datos como los datos de otros numerosos estudios sugieren que el sexo femenino se asocia a una peor evolución tras un IC (28,31-32, 87, 103,129-133). Sin embargo, en el análisis del tratamiento fibrinolítico IV observamos que la evolución tras un IC se iguala entre sexos. Esto sugiere que la mujer se beneficia más del rtPA que el hombre, lo que ha sido también sugerido en otras publicaciones (85-86,88,138-140,142,169).

Hasta el momento, el mecanismo último que determina esa ventaja de los agentes fibrinolíticos IV en las mujeres no es conocido. Algunos autores postulan las anteriormente mencionadas teoría estrogénica y de las diferencias de la coagulación por sexos, así como una posible existencia de diferencias en cuanto a la circulación cerebral en ambos sexos - diferencias en el flujo colateral y una mayor preservación del área de penumbra en las mujeres-, como posibles explicaciones a esa mejoría en la evolución de las mujeres (85). Además otra posible explicación al mayor efecto del rtPA en el sexo femenino es que las mujeres tienen unas arterias de menor tamaño que los hombres, lo que implica un menor volumen del coágulo, que sería más fácil de disolver mediante el rtPA (90). Todas estas teorías se explicarán más adelante.

Por otra parte, existen diferencias entre ambos sexos en la llamada “unidad neurovascular”, que podrían explicar el mayor beneficio de las mujeres de la fibrinólisis IV. Este concepto hace referencia a que durante la isquemia, los daños que afectan a las neuronas, astrocitos y microglía también afectan directamente a la microcirculación regional y viceversa, de modo que las neuronas y su vascularización pueden considerarse como una unidad (170). Algunos estudios experimentales animales realizados en ratas han señalado que las hembras tienen un mayor número de astrocitos y microglía que los machos (171), con diferente comportamiento ante la isquemia de los astrocitos femeninos de los masculinos (172), siendo los femeninos aparentemente más sensibles a la isquemia.

1.2.2. Efecto de la implantación de una vía clínica de atención al paciente con ictus agudo

Además, hemos estudiado si la implantación de la VC para el manejo del paciente con ictus agudo afecta a la evolución del IC de manera diferente a las mujeres y a los hombres. Para ello comparamos la evolución de los pacientes con IC según el sexo en el grupo de pacientes que se atendieron antes de la VC (grupo pre-VC, años 2003-2006) y tras la implantación de ésta (grupo VC, años 2007-2010).

En cuanto al estudio descriptivo del grupo pre-VC, las mujeres tuvieron una mayor edad que los hombres, una mayor frecuencia de HTA, FA y tratamiento anticoagulante previo. Estos datos, como hemos explicado anteriormente, están en consonancia con publicaciones anteriores (19,22,29,31,103,146). Además, las mujeres presentaron con mayor frecuencia infartos cardioembólicos y un mayor porcentaje de ictus graves ($EC \leq 6$) que los hombres. Ambos sexos recibieron tratamiento con rtPA IV en igual proporción. Es de destacar que algunos estudios complementarios, antes de la implantación de la VC, se realizaron con menor frecuencia en las mujeres como los UTC. Además, aunque las complicaciones sistémicas y neurológica en general fueron similares en ambos sexos, algunas complicaciones concretas fueron más frecuentes en el sexo femenino, tales como las infecciones urinarias y la transformación hemorrágica del IC. Además, las mujeres tuvieron con mayor frecuencia que el hombre una evolución desfavorable ($ERm > 2$) al alta.

El análisis multivariante realizado en el grupo de pacientes tratados antes de la implantación de la VC mostró que el sexo femenino, (OR 1,659; IC 95%: 1,154-2,384), una peor situación funcional previa medida como $ERm > 0$ (OR: 3,290; IC 95%: 2,066-5,240), la presencia de FA previa (OR 1,676; IC 95%: 1,016-2,764), la presencia de complicaciones sistémicas (OR 2,353; IC 95%: 1,355-4,086) y neurológicas (OR 3,945; IC 95%: 2,318-6,716) se relacionaron con peor evolución, mientras que la EC al ingreso (OR 0,522 por cada incremento de 0,5 puntos; IC 95%: 0,473-0,575), y el recibir tratamiento con rtPA IV (OR 0,277; IC 95%: 0,126-0,609) lo hicieron con mejor evolución.

Tras la implantación de la VC se observa que las mujeres tenían más edad, mayor discapacidad basal y también presentan con mayor frecuencia FA que los hombres, si bien no se observaron diferencias en cuanto al tratamiento con anticoagulantes orales. Por otra parte, el infarto cardioembólico fue también más frecuente en las mujeres que en los hombres. En este grupo de pacientes atendidos según la VC no

se encontraron diferencias entre sexos en la gravedad del ictus ni en la frecuencia de administración del tratamiento fibrinolítico IV. A diferencia del grupo pre-VC, en el grupo post-VC no se observaron diferencias en la realización de exploraciones complementarias en función del sexo. En cuanto a las complicaciones acontecidas durante el ingreso en el grupo post-VC, únicamente se encuentra que la infección urinaria sigue siendo más frecuente entre las mujeres. Sin embargo, hay que destacar que las complicaciones, tanto neurológicas como sistémicas, se ha reducido a la mitad en ambos sexos en el grupo post-VC respecto al pre-VC (**Tabla 18**).

Tras la instauración de la VC, el sexo femenino deja de ser un factor independiente de mala evolución, igualándose la evolución entre ambos sexos (OR: 0,893; IC 95%: 0,630-1,267) .

En la actualidad, no existen muchos datos acerca del efecto de la aplicación de guías estandarizadas de atención a los pacientes según el sexo. Sin embargo, alguna publicación reciente apunta a que esta protocolización del manejo de los pacientes con ictus está haciendo desaparecer las diferencias en la evolución del ictus entre ambos sexos (89-91), de modo que tanto las técnicas aplicadas durante el estudio del ictus, como la administración de tratamiento fibrinolítico IV se distribuyen por igual en ambos sexos, evitando los posibles sesgos existentes previamente a la implantación de VC. Por tanto, la aplicación de medidas estandarizadas de manejo de pacientes con IC probablemente beneficie más a las mujeres al evitar el sesgo derivado del síndrome de Yentl, anteriormente mencionado, que implica, como hemos explicado, la existencia de una discriminación negativa en la atención de las mujeres (148-149).

Además, la implantación de la VC en nuestro hospital, supuso la desaparición de las diferencias significativas en cuanto al uso de técnicas de neuroimagen por sexos, especialmente de los UTC. Quizás la homogeneización en la solicitud de pruebas diagnósticas sea un factor que minimice la peor evolución relacionada habitualmente con el sexo femenino.

Denti et al (23) analizaron las diferencias en cuanto a la evolución del ictus tras la implantación de una VC en su hospital, encontrando que, a pesar de utilizar protocolos estandarizados en la atención de los pacientes, las mujeres presentaban una peor evolución tras el IC, hecho que los autores relacionan con una mayor gravedad de ictus al ingreso. En nuestro estudio, en el grupo tratado pre-VC, las

mujeres tenían una mayor gravedad del ictus que los hombres, lo que no se observó en el grupo post-VC. Este factor podría explicar que la evolución del IC fuera peor en las mujeres que en los hombres en el grupo pre-VC. Sin embargo, la gravedad fue un factor incluido en la análisis multivariante y el sexo femenino continuó asociándose a un peor pronóstico al alta de manera independiente a la EC. Ello indica que la gravedad del IC no explicaría completamente la asociación entre sexo femenino y peor evolución del IC.

Un reciente estudio realizado en Austria, donde se tienen en cuenta los pacientes ingresados en UI de dicho país en los que teóricamente se realiza una atención homogénea a hombres y mujeres, mostró una peor evolución de las mujeres a los 3 meses. No existían diferencias en cuanto a las pruebas realizadas, el tipo de transporte del paciente desde su domicilio hasta el centro hospitalario, los tratamientos aplicados en fase aguda (incluyendo el tiempo inicio de síntomas-admisión en hospital y el tiempo de inicio de síntomas hasta el inicio del tratamiento fibrinolítico) o a la rehabilitación durante el ingreso y posteriormente al alta durante los 3 primeros meses. Los autores sugieren que deberían realizarse estudios socioeconómicos para valorar posibles diferencias entre los sexos que justifiquen esa peor evolución (147). Sin embargo, este estudio no tuvo en cuenta el porcentaje de complicaciones sistémicas o neurológicas acontecidas durante el ingreso entre ambos sexos, y aunque no se encontraron diferencias en cuanto al sexo en la permanencia en la UI de los pacientes, no se especifica el tiempo máximo total de hospitalización de los mismos, que en nuestro caso se establece en un máximo de 15 días. Por otra parte, este estudio se centra en las posibles diferencias de manejo del paciente en una UI, aunque no establece una comparación con la situación previa a la implantación de las UI.

Tampoco un estudio realizado en 6 hospitales de San Diego encontró diferencias en el tratamiento en fase aguda del IC entre ambos sexos, si bien a los 90 días, las mujeres tenían peor evolución que los hombres aunque cuando ajustaron los resultados por factores de confusión (FA, CI y gravedad de infarto cerebral), dichas diferencias desfavorables en cuanto a la evolución del sexo femenino desaparecieron, manteniendo tanto hombres como mujeres una evolución post-ictus similar. Si bien en este estudio los pacientes no eran atendidos según una VC como tal, fue realizado en pacientes que habían sido tratados por el mismo equipo de ictus

y a los que se les ha aplicado un algoritmo diagnóstico/terapéutico estandarizado (92).

Por último, hemos estudiado el efecto de la combinación de la VC y del tratamiento fibrinolítico en la evolución del ictus en ambos sexos. Los resultados mostraron que el sexo femenino se asociaba a peor evolución del IC en los pacientes que no han sido tratados con fibrinólisis IV ni se han manejado según la VC. Sin embargo, en los grupos en los que se aplica la VC, la fibrinólisis IV o ambas, esos efectos negativos del sexo femenino desaparecieron. En la actualidad no existen datos publicados en la bibliografía médica acerca del impacto de la combinación de estas técnicas. Sin embargo, sugerimos que el escenario en que efecto negativo del sexo femenino en la evolución del IC es mayor sería aquel en la mujer no recibe tratamiento reperfusor con rtPA IV o no es atendida según un protocolo específico en una UI.

Por todo lo anteriormente comentado, nuestro estudio apunta a que, si bien el sexo femenino es un factor independiente *per se* de evolución desfavorable tras un IC, la aplicación de los tratamientos reperfusores en la fase aguda (fibrinólisis IV) y la introducción de una VC de manejo de ictus en nuestro hospital, que implica unos cuidados estandarizados independientemente del sexo del paciente, y la aplicación aislada o conjunta de estas medidas, influyen sobre la evolución del ictus en las mujeres, igualando su pronóstico y recuperación con la de los hombres. Por ello, sugerimos que las mujeres se beneficiarían más que los hombres del tratamiento fibrinolítico IV y de la estandarización de los cuidados en la fase aguda del IC.

Como se ha descrito previamente, el sexo femenino se asocia peor evolución del IC, hecho que es más marcado en los pacientes ≤ 50 años. Al mismo tiempo, la mujer se beneficia más de las terapias reperfusoras como la trombólisis IV y de la sistematización de los cuidados del ictus agudo a través de VC. El porqué del peor pronóstico del sexo femenino tras un IC así como de su mayor beneficio de los cuidados del mismo es desconocido. Sin embargo existen varias teorías que podrían explicar nuestros resultados:

1. La teoría estrogénica: Esta teoría se sustenta en el potente papel neuroprotector que han mostrado los estrógenos en múltiples modelos animales (20,51-52,170, 173) aunque estos efectos no se han visto en los estudios humanos (64-65, 70, 174-176). El influjo de los estrógenos endógenos ha sido relacionado con una menor incidencia de ictus en las mujeres jóvenes y también se piensa que favorece una

mayor reactividad cerebrovascular en comparación tanto con los hombres como con las mujeres postmenopáusicas (53, 173).

Esta teoría estrogénica podría justificar los resultados de peor evolución de IC en general, ya que es más frecuente en las mujeres añosas que han perdido el beneficio de los estrógenos endógenos. Sin embargo, nuestro estudio muestra que el grupo de pacientes ≤ 50 años también el sexo femenino se asocia a peor evolución. En este grupo, al menos en su mayoría, persiste la influencia estrogénica endógena, por lo que postulamos que otros factores asociados al sexo femenino, pero que son independientes de la presencia o ausencia de estrógenos, serían responsables del peor pronóstico de la mujer tras un IC. Se necesitan futuros estudios para identificar estos factores.

2. Diferencias en la Unidad Neurovascular: como hemos mencionado anteriormente, este concepto engloba fundamentalmente la interrelación entre la microcirculación, las neuronas y los atrociitos. La isquemia focal altera esta relación en múltiples niveles, de modo que finalmente conducen al infarto y destrucción de dicha unidad (170-171).

En nuestro estudio, la presencia de una peor evolución natural tras el IC inicialmente desfavorable a las mujeres se minimiza tras la administración de rtPA IV, lo que se podrían justificar por los efectos diferentes del rtPA sobre esta unidad Neurovascular, implicando una mayor acción del mismo en las mujeres. Recordemos que en el grupo de tratamiento fibrinolítico IV en nuestro estudio, desaparece esa mala evolución observada en los pacientes que no recibieron tratamiento reperfusor, igualándose la evolución del IC en ambos sexos y por tanto, dejando de ser el sexo femenino un factor de evolución desfavorable. Sin embargo, a día de hoy las diferencias en la respuesta a la isquemia de dicha unidad no han sido totalmente dilucidadas y han sido observadas fundamentalmente en modelos animales, por lo que futuros estudios deberán clarificar su efecto en humanos.

3. Diferencias en la hemostasia en función del sexo: algunos estudios apuntan a la existencia de mayores niveles de inhibidor del activador del plasminógeno 1 en las mujeres con infarto cerebral agudo respecto a los hombres (170,177-179), lo que se correlaciona de forma inversa con las posibilidades de reperusión (180).

Este mecanismo podría explicar que el sexo femenino tenga ictus más graves de manera global. Sin embargo, se desconoce si existen estas diferencias también en las personas ≤ 50 años. Además, dichas diferencias en la hemostasia también podrían estar implicadas en la diferente respuesta observada al tratamiento fibrinolítico en función del sexo, dado que ese exceso de inhibidor del activador de plasminógeno 1 se relaciona con menores posibilidades de reperfusión, por lo que los infartos serían más graves y extensos y por tanto, la recuperación de los mismos sería peor en este sexo.

4. Diferencias en la respuesta inflamatoria en función del sexo: Existen datos que apoyan la existencia de diferencias en la respuesta inflamatoria entre ambos sexos, de modo que se ha visto que los niveles de proteína C reactiva, marcador asociado de forma independiente con mayor riesgo de ictus, están más elevados en las mujeres (170, 181), especialmente en las mujeres postmenopáusicas en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (170,181-182). Al igual que este marcador, podrían existir otros marcadores inflamatorios que puedan explicar la peor evolución de las mujeres tras un IC e incluso las posibles diferencias observadas en la respuesta al tratamiento con fibrinolítico.

5. Diferencias en la atención médica a la mujer con IC: el síndrome Yentl. Este síndrome ha sido descrito en diferentes enfermedades, especialmente las vasculares y, como se ha descrito con anterioridad, hace referencia a un sesgo en la realización de pruebas diagnósticas o terapéuticas en las mujeres (28,148-149, 183). Estas diferencias en cuanto al manejo de las mujeres con enfermedades vasculares no están claras ya que podrían estar en relación con una diferencia en la sintomatología del ictus (presentado las mujeres síntomas menos típicos, y por tanto, más difíciles de relacionar con un evento isquémico). También podría relacionarse con una mayor "fragilidad" de la mujer ya que suelen tener una edad mayor a la de los hombres en el momento del IC, así como una mayor discapacidad basal, lo cual podría justificar una actitud menos "agresiva" en estas pacientes.

El hecho es que además de describirse dicho sesgo, se observan diferencias poblacionales, existiendo estudios que sostienen que este tipo de discriminación hacia las mujeres es más frecuente en Europa que en EEUU (28).

Nuestro estudio no mostró diferencias según sexo en cuanto a los tratamientos aplicados en la fase aguda del IC, ya que la fibrinólisis IV se aplicó por igual a

hombres y a mujeres. Sin embargo, antes de la entrada en vigor de la VC, sí existía una asimetría en la realización de pruebas neurosonológicas, fundamentalmente en la UTC, desfavorable a las mujeres. La estandarización de los protocolos de actuación mediante la introducción de la VC, supondría la eliminación de este sesgo, ya que se elimina la subjetividad del neurólogo que toma la decisión, evitando desfavorecer a las mujeres.

Nuestro estudio, no obstante, presenta varias limitaciones. La más importante es que, aunque se trata de una base de datos recogida de manera prospectiva desde 1999, el análisis se ha hecho retrospectivamente por lo que no se han incluido variables que podrían ser de interés en la actualidad. Así, no se ha estudiado de forma específica la tasa de recanalización arterial en fase aguda, de modo que las diferencias favorables a las mujeres tras la administración del rtPA IV no pueden atribuirse a una mayor recanalización arterial.

Tampoco se ha estudiado la evolución a largo plazo. Existen diferentes publicaciones que sostienen que a los 90 días tras el IC, e incluso en plazos más largos, persisten las diferencias desfavorables a las mujeres (23,92,103,130,144,147, 168). Sin embargo, la evaluación del pronóstico a los 15 días o alta hospitalaria (lo que ocurra primero) elimina la variabilidad en los tratamientos médicos y de rehabilitación seguidos posteriormente, que podrían suponer una falta de homogeneidad entre la cohorte de mujeres y de hombres.

En el grupo de pacientes más jóvenes no se recogieron datos de embarazo/ parto recientes ni del uso de anticonceptivos orales, por lo que no se ha podido analizar el impacto de estos factores sobre la evolución clínica del IC. Por el mismo motivo desconocemos el efecto de la terapia hormonal sustitutiva en las mujeres de mayor edad.

En cuanto a la atención en urgencias, no se han recogido en la base los tiempos más importantes como el inicio de los síntomas-llegada al hospital, ni los tiempos de atención en el servicio de Urgencias. Esto ha imposibilitado el análisis de las posibles diferencias en los tiempos de atención al paciente según el sexo, así como su posible influencia en la evolución clínica.

Por último tampoco se han analizado la presencia de depresión pre y post-ictus, que parece ser más frecuente en el sexo femenino según algunas publicaciones

recientes, habiéndose relacionado la depresión previa al ictus con peor situación funcional previa así como la post-ictus lo hizo con una evolución desfavorable.

La presente Tesis Doctoral muestra, por tanto, que las mujeres se afectan más gravemente que los hombres tras un IC y, además, presentan peor evolución clínica. Sin embargo, este curso clínico desfavorable en la mujer no es sólo debido a su situación funcional previa, la mayor edad o la gravedad del ictus. Además, la mujer presenta peor evolución tras un IC incluso en el contexto de unos cuidados bien organizados como es una UI. Esto sugiere que deben existir otras razones clínico-biológicas que expliquen estas diferencias entre sexos.

Sin embargo, la administración de tratamientos reperfusiones sistémicos (trombólisis IV) y un incremento en el grado de sistematización de los cuidados tras un IC a través de una VC, de forma aislada o en combinación, reducen éstas diferencias en la evolución del IC entre sexos. Futuros estudios son necesarios para aclarar el papel que tiene la reducción de las complicaciones intrahospitalarias en la anulación del efecto negativo del sexo femenino sobre la evolución del IC.

Conclusiones

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

CONCLUSIÓN 1: el sexo femenino es un factor asociado a peor evolución tras un IC, independientemente de la gravedad del ictus, del subtipo etiológico y de la edad. De hecho, es en el grupo de pacientes ≤ 50 años donde esta asociación entre mujer y peor evolución es más pronunciada..

CONCLUSIÓN 2: la utilización de fibrinólisis IV en la fase aguda del IC probablemente aporta un beneficio más neto a la mujer ya que desaparece la habitual tendencia peor evolución en el sexo femenino, que se observa en el grupo no tratado.

CONCLUSIÓN 3: la estandarización de los cuidados y del tratamiento del IC mediante una VC iguala la evolución en los dos sexos..

Corolario

El sexo femenino comporta una peor evolución en el IC pero la mejora de la atención de estos pacientes con ictus agudo mediante una adecuada estandarización de los cuidados y del tratamiento, incluida la fibrinólisis IV, tiende a igualar la evolución en los dos sexos.

Bibliografía

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

1. Organización Mundial de la Salud. The atlas of heart disease and stroke. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
2. Organización Mundial de la Salud. Preventing chronic diseases: a vital investment: global WHO report (2005) Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf.
3. Mathers CD, Stein C, Fat DM, Rao C, Inoue M, Tomijima N, et al. Global Burden of Disease 2000: version 2 methods and results. Discussion paper n.o 50. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf>.
4. Bonita R, Solomon N, Broad J. Prevalence of stroke and stroke-related disability: estimates from the Auckland Stroke Studies. Stroke 1997; 28:1898-1902.
5. Organización Mundial de la Salud. The atlas of heart disease and stroke. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
6. Santalucia P, Pezzella FR, Sessa M, Monaco S, Torgano G, Anticoli S et al. Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. Eur J Intern Med 2013, 24 (2): 167.171.
7. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. 2011. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np767.pdf>
8. Organización Mundial de la Salud. The atlas of heart disease and stroke. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
9. Wolf P. Epidemiology of Stroke. En Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. Ed. Churchill Livingstone, 4ª edición. ISBN 0-443-06600-0.
10. Bhatnagar P, Scarborough P, Smeeton NC, Allender S. The incidence of all stroke and stroke subtype in the United Kingdom 1985 to 2008: a systematic review. BMC Public Health 2010 Sep 8; 10:539.
11. Liao Y, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Giles WH. Factors explaining excess stroke prevalence in the US stroke belt. Stroke 2009; 40:3336-3341.

12. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernández-Moreno M, Marín-Martín J. Factors explaining excess stroke prevalence: the Spanish stroke-belt. *Stroke* 2010; 41: e114.
13. Caicoya M, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez C. Stroke incidence in Asturias, 1990-1991. *Rev Neuro* 1996; 24 (131): 806-811.
14. Alzamora MT, Sorribes M, Heras A, Vila N, Vicheto M, Forés R, Sánchez-Ojanguren J, Sancho A ISISCOG study group, Pera G. *BMC Neurol* 2008; 8: 5.
15. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 34 (4): 272-281.
16. Bushnell C, Mc Cullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL et al, on behalf of the American Heart Association Council. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*, 2014 Feb 6.
17. Rothwell PM, Coull A,J, Silver LE et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773-1783.
18. Kisseal B, Schneider A, Kleindorfer D et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke* 2004; 35: 426-431.
19. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40:1082-1090.
20. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care and outcomes. *Lancet Neurol* 2008; 7: 915-926.
21. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case-fatality and mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1995; 26: 361-367.
22. Niewada M, Kobayashi A, Sandercock PA, Kaminski B, Czlonkowska A. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology* 2005; 24:123-128.

23. Denti L, Artoni A, Scoditti U, Caminiti C, Giambanco F, Casella M et al. Impact of gender-age interaction on the outcome of ischemic stroke in an Italian cohort of patients treated according to standardized clinical pathway. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 807-812.
24. Arboix A, Alvarez-Sabin J, Soler L, ad hoc . Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN: Stroke: classification and diagnostic criteria. *Neurología* 1998; 13(suppl 3):3-10.
25. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337 (8756):-1526.
26. Kapral MK, Degani N, Hall R, Fang J, Saposnik G, Richards J et al. Gender differences in stroke care and outcomes in Ontario. *Womens Health Issues* 2011; 21: 171-176.
27. Smith M, Lisabeth L, Brown D, Morgenstern L. Gender comparisons of diagnostic evaluation for ischemic stroke patients. *Neurology* 2005; 65: 855-858.
28. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, Ortega L, Maisterra O, Perea-Gainza M, et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2012; 125:83-90.
29. Roquer J, Rodríguez Campello A, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003; 34:1581-1585.
30. Love S, Barber R, Wilcock GK: Neuronal death in brain infarcts in man. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2000;26:55-66.
31. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CDA, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital based registry. *Stroke* 2003; 34: 1114-19.
32. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* 2009; 40: 1032-1037.
33. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.

34. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-819.
35. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1422-1426.
36. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39: 30-35.
37. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Sarmii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63.
38. Salisbury M, Pfeffer G, Yip S. Stroke in young women. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 404-410.
39. Caminero AB, Sánchez del Río M. Migraine as a cerebrovascular risk factor. *Neurologia* 2012; 27 (2): 103-111.
40. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 72-78.
41. Kemmerem JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:1202-1208.
42. Cruz-Herranz A, Illán-Gala I, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Recurrence of stroke after pregnancy: a frequency study. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;35 (Suppl3): 224. Abstract.
43. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114:409-414.
44. James AH, Bushnell CD, Jamison MC, Myers ER. Incidence and risk factor for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 509-516.
45. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke* 2011; 42: 2564-2570.

46. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health (Lond Engl)* 2011; 7: 363-374.
47. Morales-Vidal S, Schneck MJ, Flaster MS, Biller J. Stroke and pregnancy-induced hypertensive syndromes. *Womens Health (Lond Engl)* 2011; 7: 283-289.
48. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Belloc R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001; 12:456-460.
49. Touze E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and a meta-analysis. *Stroke* 2008; 39: 16-23.
50. Alonso de Leciñana M, Egido JA. Estrogens as neuroprotectants against ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 21 (suppl 2): 48-53.
51. Herson PS, Hurn D. Gender and the injured brain. *Progress in Brain Research*, vol. 186. I. Savic (Ed.). Elsevier. 2010.
52. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1252-1261.
53. Gibson CL, Gray LJ, Murphy SP, Bath PM. Estrogens and experimental ischemic stroke: A systematic review. *J of Cereb Blood Flow and Metab.* 2006;26:1103-1113.
54. Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M. Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Stroke* 1998; 29: 963-967.
55. Yamori Y, Horie R, Handa H, Sato M, Fukase M. Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and humans. 1976. *Stroke*; 7: 46-53.
56. Uchida M, Palmateer J.M, Herson PS, DeVries AC, Cheng J, Hurn PD. Dose-dependent effects of androgens on outcome after focal cerebral ischemia in adult male mice. *J of Cereb Blood Flow and Metab.* 2009;29:1454-1462.
57. Cheng J, Alkayed NJ, Hurn PD. Deleterious effects of dihydrotestosterone on cerebral ischemic injury. *J of Cereb Blood Flow and Metab.* 2007; 27:1553-1562.

58. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, Flicker L, Hankey GJ. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2353-9.
59. Li H, Pin S, Zeng Z, Wang MM, Andreasson KA, McCullough LD: Sex differences in cell death. *Ann Neurol.* 2005; 58:317-321.
60. Siegel C, Turtzo C, McCullough LD: Sex differences in cerebral ischemia: possible molecular mechanisms. *J Neurosci res.* 2010;88:2765-2774
61. Carswell HV, Dominiczak AF, Macrae IM: Estrogen status affects sensitivity to focal cerebral ischemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278:H290-H294.
62. McCullough LD, Alkayed NJ, Traystman RJ, Williams MJ, Hurn PD. Postischemic estrogen reduces hypoperfusion and secondary ischemia after experimental stroke. *Stroke* 2001; 32: 796-802.
63. Azcoitia I, Sierra A, Veiga S, García-Segura LM: Aromatase expresión by reactive astroglia is neuroprotective. *Ann NY Acad Sci.* 2003;1007:298-305.
64. Saaved I, Steind DG. Progesterone as a neuroprotective factor in traumatic and ischemic brain injury. *Prog Brain Res* 2009; 175: 219-237.
65. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
66. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, Trevisan M, Aragaki A, Baird AE, Bray PF, Buring JE, Ciqui MH, Herrington D, Lynch JK, Rapp SR, Torner J; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2006;113(20):2425-34.
67. DiNapoli VA, Huber JD, Houser K, Li X, Rosen CL. Early disruptions of the blood-brain barrier may contribute to exacerbated neuronal damage and prolonged functional recovery following stroke in aged rats. *Neurobiol Aging.* 2008; 29:753-64.
68. Liu F, Yuan R, Benashski SE, McCullough LD. Changes in experimental stroke outcome across the life span. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29:792-802.

69. Wang RY, Wang PS, Yang YR. Effect of age in rats following middle cerebral artery occlusion. *Gerontology*. 2003; 49:27-32.
70. Manwani B, McCullough LD. Sexual dimorphism in ischemic stroke: lessons from the laboratory. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011; 7:319-39.
71. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Fernández C, Martínez-Vila E, Santos S, Morales A et al. Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. *Neurology* 2007; 68 (1): 33-38.
72. Liu F, Lang J, Li J, Benashski SE, Siegel M, Xu Y, McCullough LD. Sex differences in the response to poly (ADP-ribose) polymerase-1 deletion and caspase inhibition after stroke. *Stroke*. 2011; 42:1090-6.
73. Yuan M, Siegel C, Zeng Z, Li J, Liu F, McCullough LD. Sex differences in the response to activation of the poly (ADP-ribose) polymerase pathway after experimental stroke. *Exp Neurol*. 2009; 217:210-8.
74. Liu F, Li Z, Li J, Siegel C, Yuan R, McCullough LD. Sex differences in caspase activation after stroke. *Stroke*. 2009;40:1842-8
75. Menon SD, Panedy DK, Morgenstern LB. Critical factors determining access to acute stroke care. *Neurology* 1998; 51: 427-432.
76. Keskin O, Kaemoglu M, Ulusoy RE. A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005; 14: 408-412.
77. Ajayi AAL, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation response. *Circulation* 1995; 91: 2742-2747.
78. Toth B, Nikolajev K, Rank A, Nieuwland R, Lohse P, Pihusch V, Friese V, Thaler CJ. Gender-specific and menstrual cycle dependent differences in circulating microparticules. *Platelets* 2007;18: 515-521.
79. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Torato R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115-1119.
80. Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schultz C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke: the Genentech stroke presentation survey. *Stroke* 2000; 31: 2585-2590.

81. Harraf F, Sharma A, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Karla L. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002; 325: 17.
82. Smith MA, Lisabeth LD, Bonkowski F, Morgenstern LB. The role of ethnicity, sex and language on delay to hospital arrival for acute ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 905-909.
83. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D. Perceptual, social and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute care. *Stroke* 2006; 37: 1248-1253.
84. Berger J, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognogni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
85. Kent DM, Price LL, Ringleb P, Hills MD, Selker HP. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2005; 36: 62-65.
86. Jovanović DR, Beslać-Bumbasirević Lj, Budimkić M, Pekmezović T, Zivković M, Kostić VS; SETIS Investigation Group. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian experience with thrombolysis in ischemic stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 729-732.
87. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ, Kapral MK, Christian C, Phillips SJ. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke* 2008; 39: 1090-1095.
88. Kent DM, Buchan AM, Hill MD. The gender effect in stroke thrombolysis: of CASES, controls, and treatment-effect modification. *Neurology* 2008; 71: 1080-1083.
89. Reeves MJ, Wilkins T, Lisabeth LD, Schwamm LH. Thrombolysis treatment for acute stroke: issues of efficacy and utilization in women. *Womens Health (Lond Engl)* 2011; 7: 383-390.
90. Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J, Arnaiz C, Cabrejo L, Slaoui T et al. Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 2104-2110.

91. Allen NB, Myers D, Watanabe E, Dostal J, Sama D, Goldstein LB, Lichtman JH. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for ischemic stroke: are there sex differences? *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 254-258.
92. Tafreshi GM, Raman R, Ernstrom K, Meyer BC, Hemmen TM. Gender differences in acute stroke treatment: the University of California San Diego experience. *Stroke* 2010; 41: 1755-1757.
93. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in Women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Resp* 2010; 12: 6-13.
94. Lisabeth LD, Brown DL, Hughes R, Majersik JJ, Morgenstern LB. Acute stroke symptoms: comparing women and men. *Stroke* 2009; 40:2031-2036.
95. Go AS, Hylek EM, Chang YC, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685-2692.
96. Hughes M, Lip GYH. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007; 100: 599-602.
97. McInnes C, McAlpine C, Walters M. Effect of gender on stroke management in Glasgow. *Age Ageing*. 2008; 37: 220-222.
98. Chobanian AV, Bakris GI, Black HR et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
99. Goldstein LB, Amarenco P, Lamonte M, Gilbert S, Messig M, Callahan A, Hennerici M, Sillesen H, Welch KM; SPARCL Investigators. Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke* 2008; 39: 2444-2448.
100. Gargano JW, Reeves MJ. Sex differences in stroke recovery and stroke-specific quality of life: results from a statewide stroke registry. *Stroke* 2007; 38: 2541-2548.
101. Zhang B, Pu S, Zhang W, Yang N, Shen G, Yin J et al. Sex differences in risk factors, etiology, and short-term outcome of cerebral infarction in young patients. *Atherosclerosis* 2011; 216: 420-425.
102. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial

fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005; 112: 1687-1691.

103. Wiszniewska M, Niewada M, Czlonkowska A. Sex differences in risk factor distribution, severity, and outcome of ischemic stroke. *Acta Clin Croat*. 2011; 50:21-8.

104. Meier P, Knapp G, Tamhane U, Chaturvedi S, Gurm HS. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *BMJ* 2010;340: c467.

105. Yesilot NF, Koyuncu BA, Coban O, Tuncay R, Bahar SZ. Gender differences in acute. Angi stroke: Istanbul medical school stroke registry. *Neurol India*. 2011; 59(2):174-9.

106. Campbel H, Hotchkiss R, Bradshaw N. Integrate care pathway. *BMJ* 1998;316:133-137.

107. Johnson S. Introduction to pathways of care. En: Johnson S Editor. Oxford: Blackwell Science; 1997: p 3-14.

108. Bowen J, Yaste C. Effect of a stroke protocol on hospital costs of stroke patients. *Neurology* 1994; 44: 1961-1964.

109. Lanska DJ. The role of clinical pathways in reducing the economic burden of stroke, *Pharmaeconomics*1998;14: 151-158.

110. Kwan J, Sandercock P. In-hospitalcare pathways for stroke: an update systematic review. *Stroke* 2005; 36:1348-1349.

111. Baker CM, Miller I, Sitterding M, Hajewski CJ. Acute stroke patients comparing outcomes with and without case management. *Nurs Case Manag* 1998; 3: 196-203.

112. Kwan J, Hand P, Dennis M, Sandercock P. Effects of introducing an integrated care pathway in an acute stroke unit. *Age ageing* 2004; 33: 362-367.

113. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Medina-Baéza J, Grande M, Llorente C, Parrilla P, et al. Implantación de una vía clínica para la atención del ictus agudo en un hospital con unidad de ictus. *Neurología* 2010; 25: 17-26.

114. Martínez-Sánchez P, Martín-Montes A, Mangas Guijarro MDLA, Blanco Vicente E, Trabajos García O, Fuentes B et al. Impacto asistencial de la implantación de una vía clínica en una Unidad de ictus agudo. *Neurología* 2011; 26: 90. Resumen
115. Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C: The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986; 17: 731–737.
116. Cote R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinski V: The Canadian Neurological Scale: validation and reliability assessment. *Neurology* 1989; 39: 638–643.
117. Montaner J, Álvarez-Sabin J. NIH Stroke Scale y su adaptación al español. *Neurología* 2006; 21 (4): 192-202.
118. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Sci* 1989; 91 (3): 311-321.
119. Censori B, Camerlingo M, Castro L, Ferraro B, Gazzaniga GC, Cesana B, Mamoli A. Prognosis factors in first-ever stroke in the carotid artery territory seen within 6 hours after onset. *Stroke* 1993; 24 (4): 532-535.
120. Laloux P, Richelle F, Jamart J, De Coster P, Laterre C. Comparative correlations of HMPAO SPECT indices, neurological score, and stroke subtypes with clinical outcome in acute carotid infarcts. *Stroke* 1995; 26 (5): 816-821.
121. Sumer MM, Ozdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (4): 276-280.
122. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006;5(7):603-612.
123. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19(5):604-607.
124. Khan M, Goddeau RP Jr, Zhang J, Moonis M, Henninger M. Predictors of outcome following stroke due to isolated M2 occlusions. *Cerebrovasc Dis Extra* 2014; 4 (1): 52-60.

125. Reid JM, Gubitz GJ, Dai D, Kydd D, Eskes G, Reidy Y et al. Predicting functional outcome after stroke by modelling baseline clinical and CT variables. *Age Ageing* 2010; 39 (3): 360-366.
126. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30 (3): 523-531.
127. Martínez P, Fuentes B, Díez-Tejedor E, Merino R, Ojeda J, Rodríguez de Rivera F et al. Female gender is a predictive factor of poor outcome in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2004; 17 (Suppl 5): 63. Abstract.
128. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Martínez-Martínez M, Ruiz-Ares G, Fernández-Travieso J, Sanz-Cuesta BE et al. Treatment with statins and ischemic stroke severity: does the dose matters? *Neurology* 2013; 80: 1800-1805.
129. Gargano JW, Wehner S, Reeves M. Sex differences in acute stroke care in a statewide stroke registry. *Stroke* 2008; 39 (1): 24-29.
130. Knauft W, Chhabra J, McCullough LD. Emergency department arrival times, treatment, and functional recovery in women with acute ischemic stroke. *J. Womens Health (Larchmt)* 2010; 19 (4): 681-688.
131. Wang Z, Li J, Wang C, Yao X, Zhao X, Wang Y et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry. *PLoS One* 2013; 8 (2): e56459.
132. Turaj W, Slowik A, Wnuk M, Szczudlik A. Gender-Related differences in diagnostic evaluation and outcome of ischemic stroke in Poland. *Stroke* 2009; 40: 980-982.
133. Chong JY, Lee HS, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL. Gender differences in self-report of recovery after stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006; 67: 1282-1284.
134. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Canadian Stroke Network. *Stroke* 2005; 36: 809-814.

135. Sheikh K, Bullock CM. Effect of measurement on sex differences in stroke mortality. *Stroke* 2007; 38: 1085-1087.
136. Holroyd.Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. *Stroke* 2000; 31: 1822-1837.
137. Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y et al. Stable stroke incidence rates but improvement case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006; 37: 1674-1679.
138. Saposnik G, Di Legge S, Webster F, Hachinski V. Predictors of major neurological improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2005; 65: 1169-1174.
139. Savitz SI, Schlaug G, Caplan L, Selim M. Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke. *Stroke* 2005; 36: 1447-1451.
140. Lasek-Bal A, Puz P, Kazibutowska Z. Efficacy and safety assessment of alteplase in the treatment of stroke-gender differences. *Neurolo Res* 2014;Feb 12 [Epub ahead of print]
141. Shobha N, Sylaja PN, Kapral MK, Fang J, Hill MD. Differences in stroke outcome based on sex. *Neurology* 2010; 74: 767-771.
142. Jovanovic DR, Beslac-Bumbasirevic Lj, Budimkic M, Pekmezovic T, Zivkovic M, Kostic VS et al. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian experience with thrombolysis in ischemic stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 729-732.
143. Förster A, Gass A, Kern R, Wolf ME, Ottomeyer C, Zohsel K et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke* 2009; 40: 2428-2432.
144. Al-Hussain F, Hussain MS, Molina C, Uchino K, Shuaib A, Demchuk AM et al. Does the sex of acute stroke patients influence the effectiveness of rt-PA? *BMC Neurol* 2014; 14: 60
145. Kim JS, Lee KB, Roh H, Ahn MY, Hwang HW. Gender differences in the functional recovery after acute stroke. *J Clin Neurol* 2010; 6: 183-188.

146. Koton S, Telman G, Kimiagar I, Tanner D et al. Gender differences in characteristics, management and outcome at discharge and three months after stroke in a national acute stroke registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4081-4084.
147. Gattringer T, Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L, Horner S, Niederkorn K et al. Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austran stroke unit registry. *Stroke* 2014; 45: 1632-1638
148. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 274-275.
149. Merz CN. The Yentl syndrome is alive and well. *Eur Heart J* 2011; 32: 1313-1315.
150. De Ridder I, Dirks M, Niessen L, Dippel D on behalf of PRACTISE investigators. Unequal access to treatment with intravenous alteplase for women with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 2610-2612.
151. Seifert CL, Poppert H, Sander D, Feurer R, Etgen T, Ander KH et al. Depressive symptoms and the risk of ischemic stroke in the elderly—influence of age and sex. *PLoS One* 2012; 7: e50803.
152. Pan A, Okereke OI, Sun Q, Logroscino G, Manson JE, Willett WC et al. Depression and incident stroke in women. *Stroke* 2011; 42: 2770-2775.
153. George AJ, Boehme AK, Siegler JE, Monlezun D, Fowler BD, Shaban A et al. Hospital-acquired infection underlies poor functional outcome in patients with prolonged length of stay. *ISRN Stroke* 2013; 2013 pii 312348.
154. Grube MM, Kohennecke HC, Walter G, Meisel A, Sobesky L, Nolte CH et al. Influence of acute complications on outcome 3 months after ischemic stroke. *PLoS One* 2013; 8: e75719.
155. Kohennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011; 77: 965-972.
156. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW et al. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German stroke registers study group. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1761-1768.

157. Marini C, Totaro R, Carolei A. National research council study group on stroke in the young: long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. *Stroke* 1999; 30: 2320-2325.
158. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwalt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA* 2013; 309: 1136-1144.
159. Arntz RM, van Alebeek ME, Synhaeve NE, Brouwers PJ, van Dijk GW, Gons RA et al. Observational Dutch Young symptomatic stroke study (ODYSSEY): study rationale and protocol of a multicentre prospective cohort study. *BMC Neurol* 2014; 14: 55.
160. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al, for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European cooperative acute stroke study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
161. The national institute of Neurological disorders and stroke rtPA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333: 1581-1587.
162. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352: 1245-1251.
163. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S for the bthe ATLANTIS study investigators. Recombinant tissue-types plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *JAMA*1999; 282: 2019-2016.
164. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. ECASS investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 2008; 359: 1317-1319.
165. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, sel Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:DC: 000213.
166. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W et al. SIST-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in Safe implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SIST-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-2828.

167. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R et al. SIST investigators Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an update analysis from SIST_ISTR. *Lancet Neurol* 2010; 9:866-874.
168. Silva GS, Lima FO, Camargo EC, Smith WS, Lev MH, Harris GJ et al. Gender differences in outcomes after ischemic stroke: role of ischemic lesion volume and intracranial large-artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 470-475.
169. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, Mikulik R, Tatlisumak T, Roffe C et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke? Answers from safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke* 2013; 44: 3401-3406.
170. Bushnell C, Hurn P, Colton C, Miller VM, del Zoppo G, Elkind MSV et al. Advancing the study of stroke in women. Summary and recommendations for future research from an NINDS-sponsored multidisciplinary working group. *Stroke* 2006; 37: 2387-2399.
171. Mouton P, Long J, Lei D, Howard V, Jucker M, Calhoun M et al. Age and gender effects on microglia and astrocyte numbers in brains of mice. *Brain Res* 2002; 956: 30-35.
172. Zhang L, Li B, Zhao W, Chang Y, Ma W, Dragan M et al. Sex-related differences in MAPKs activation in rat astrocytes: effects of estrogen on cell death. *Brain Res Mol Brain Re* 2002; 103: 1-11.
173. Liu F, Mc Cullough LD. Interactions between age, sex, and hormones in experimental ischemic stroke. *Neurochem Int* 2012; 61: 1255-1265.
174. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford RA, Black H et al. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
175. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen-progestin replacement study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-642.

176. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix Az, Koopeberg C, Stefanik ML et al. Risks and beneficts of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-323.
177. Catto A, Carter A, Stickland M, Bamford J, Davies J, Grant P. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and levels in subjects with cerebrovascular disease. *Thromb Haemost* 1997; 77: 730-734.
178. Gebara OC, Mittelman MA, Walsh BW, Lipinska I, Welty FK, Belloti G et al. Fibrinolytic potential is significantly increased by oestrogen treatment in postmenopausal women with mild dyslipidaemia. *Heart* 1998; 80: 235-239.
179. Gebara OC, Mittelman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheney T, Xu P etl al. Association between increased estrogen status and increased fibrynolitic potential in the Framingham offspring study. *Circulation* 1995; 91: 1952-1958.
180. Kain K, Carter AM, Bamford J, Grant PJ, Catto AJ. Gender differences in coagulation and fibrinolysis in white subjects with acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2003;1: 390-392.
181. Khera A, McGuire D, Murphy SA, Stanek H, Das S, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 464-469.
182. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incident coronary heart disease. Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980-987.
183. Simpson CR, Wilson C, Hannaford PC, Williams D. Evidence for age and sex differences in the secondary prevention of stroke in Scottish primary care. *Stroke* 2005; 36: 1771-1775.

Producción científica

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

ARTÍCULOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS INTERNACIONALES

Patricia Martínez-Sánchez, Blanca Fuentes, Jéssica Fernández-Domínguez, Maria de los Ángeles Ortega-Casarrubios, Maria José Aguilar-Amat, Maria José Abenza-Abildúa, Luis Idrovo-Freire, Exuperio Díez-Tejedor. Young women have poorer outcomes than men after stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2011; 31 (5): 455-463

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

1. Jéssica Fernández-Domínguez, Patricia Martínez Sánchez, Blanca Fuentes Gimeno, Gerardo Ruíz-Ares, Borja Enrique Sanz-Cuesta, Manuel Lara Lara, Exuperio Díez Tejedor. La mujer se beneficia más de la implantación de una vía clínica integrada para la atención del ictus agudo en una unidad de ictus. XI Reunión anual de la Asociación Madrileña de Neurología, Madrid. 18-19 Octubre 2013.
2. Jéssica Fernández-Domínguez, Patricia Martínez-Sánchez, Blanca Fuentes Gimeno, Exuperio Díez-Tejedor. ¿La introducción de una vía clínica afecta a la evolución del infarto cerebral según el sexo?. LXV Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología, Barcelona. 19-23 de Noviembre 2013.
3. Women benefit more than men from the organization of acute stroke care through an integrated clinical pathway. Jéssica Fernández-Domínguez, Patricia Martínez-Sánchez, Blanca Fuentes, Exuperio Díez-Tejedor. 23 European Stroke Conference, Niza. 6-9 Mayo 2014.

Anexos

Anexo I

Implantación de una vía clínica para la atención del ictus agudo en un hospital con unidad de ictus

Anexo II. Artículo 1

Young Women have poorer
outcome than Men after Stroke

Anexo III

Escala Canadiense

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

Escala Neurológica Canadiense (EC).

A) Funciones cerebrales superiores	
Nivel de consciencia	
Alerta	3
Obnubilación	1,5
Orientación	
Orientado	1
Desorientado o no aplicable	0
Lenguaje	
Normal (aplicar B1)	1
Déficit de expresión (aplicar B1)	0,5
Déficit de comprensión (aplicar B2)	0
B1) Funciones motoras (sin defecto en la comprensión del lenguaje)	
Afectación de la cara	
Ninguna	0,5
Presente	0
Afectación proximal del brazo	
Ninguna	1,5
Leve	1
Significativa	0,5
Completa	0
Afectación distal del brazo	
Ninguna	1,5
Leve	1
Significativa	0,5
Completa	0
Afectación de la pierna	
Ninguna	1,5
Leve	1
Significativa	0,5
Completa	0
B2) Funciones motoras (con defecto en la comprensión del lenguaje)	
Afectación de la cara	
Ninguna	0,5
Presente	0
Afectación del brazo	
Ninguna	1,5
Presente	0
Afectación de la pierna	
Ninguna	1,5
Presente	0
Puntuación total: (Puntuación máxima 10)	

Anexo IV

Escala NIHSS

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

Escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

MODALIDAD	PUNTOS	MODALIDAD	PUNTOS
1a. NIVEL DE CONSCIENCIA		6. FUERZA DE LA PIERNA	
Alerta	0	No claudica	0
Somnoliento	1	Claudica	1
Estuporoso	2	Algún esfuerzo contra gravedad	2
Coma	3	Sin esfuerzo contra gravedad	3
1b. PREGUNTAS NDC		Ningún movimiento	4
Responde ambas correctamente	0	6a. Pierna derecha	
Responde una correctamente	1	6b. Pierna izquierda	
Incorrecto	2	7. ATAXIA DE MIEMBROS	
1c. ÓRDENES NDC		Ausente	0
Realiza ambas correctamente		Presente en una extremidad	1
Realiza una correctamente	1	Presente en dos extremidades	2
Incorrecto	2	8. SENSIBILIDAD	
2. MIRADA		Normal	0
Normal	0	Hipoestesia ligera a moderada	1
Parálisis parcial de la mirada	1	Hipoesteria grave o anestesia	2
Desviación oculocefálica forzada	2	9. LENGUAGE	
3. CAMPO VISUAL		Normal, sin afasia	0
Sin defectos campimétricos	0	Afasia ligera a moderada	1
Cuadrantanopsia	1	Afasia grave	2
Hemianopsia homónima	2	Mutismo	3
Hemianopsia homónima bilateral	3	10. DISARTRIA	
4. PARÁLISIS FACIAL		Articulación normal	0
Movimientos normales y simétricos		Disartria leve a moderada	1
Paresia ligera (asimetría al sonreír)		Disartria grave, anartia	2
Paresia parcial (macizo inferior)		11. EXTINCIÓN	
Paresia severa o parálisis total		Ausente	0
5. FUERZA DEL BRAZO		Parcial (una modalidad): extinción visual, táctil, auditiva, espacial o personal	1
No claudica	0	Completa (más de una modalidad)	2
Claudica	1		
Algún esfuerzo contra gravedad	2		
Sin esfuerzo contra gravedad	3		
Ningún movimiento	4		
5a. Brazo derecho			
5b. Brazo izquierdo			

Anexo V

Escala de Rankin modificada

La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo

Escala de Rankin modificada.

0.-Sin síntomas.

1.-Sin incapacidad importante. Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.

2.-Incapacidad leve. Incapaz de realizar alguna de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.

3.-Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma.

4.-Incapacidad moderadamente grave. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente, aunque sin necesidad de atención continua.

5.-Incapacidad grave. Totalmente dependiente, necesitando asistencia permanente.

6.-Muerte.

